ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

VESTNIK TRANSPLANTOLOGII I ISKUSSTVENNYKH ORGANOV

RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ «РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

THE OFFICIAL JOURNAL OF ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION OF TRANSPLANTOLOGISTS «RUSSIAN TRANSPLANT SOCIETY»

2026. Том XXVIII. № 1

2026. Vol. XXVIII. № 1

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

Scientific and Practical Journal was founded in 1999
Reg. № 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

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

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

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. Борзенок (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.

M. 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

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. Tsirulnikova (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

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

«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

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

«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

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

«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

Трансплантация конечностей – новая реальность отечественной трансплантологии
С.В. Готье

НОВОЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Начало программы трансплантации верхней конечности: демонстрация клинических наблюдений и ключевых аспектов организации работы нового направления клинической трансплантологии
С.В. Готье, А.Г. Назаренко, И.В. Пашков, И.О. Голубев, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, М.В. Меркулов, В.Д. Кузнецов, И.А. Кутепов, Д.О. Олешкевич,О.М. Цирульникова, А.С. Тимановский, А.Н. Шаров, Д.В. Карпов, П.Н. Тверитнев, А.В. Субботин, А.Г. Павлов

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Клинический случай ортотопической трансплантации печени от посмертного донора взрослому реципиенту с диффузным гемангиоматозом печени
Ц.С. Бадма-Горяева, Д.В. Умрик, О.М. Цирульникова, А.Р. Монахов

Поддерживающая иммуносупрессия после пересадки печени: данные Локального научного регистра трансплантаций
С.Э. Восканян, А.И. Сушков, В.С. Рудаков, В.Е. Сюткин, А.Ю. Веселкова, М.В. Попов, Е.В. Найденов, И.Ю. Колышев, А.И. Артемьев

Впервые диагностированная множественная миелома у пациента с трансплантированной почкой (клиническое наблюдение)
Р.О. Кантария, О.Н. Ветчинникова, Е.С. Столяревич

De novo злокачественные новообразования после трансплантации печени: эпидемиология, факторы риска и стратегии ведения
К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, М.М. Насыров, К.М. Умаров, А.Б. Худайбергенова

Организация и оказание медицинской помощи методом заместительной почечной терапии и трансплантации почки в Киргизской Республике
Ш.А. Сулайманов, А.Б. Джетыбаева, Д.С. Кочкунов, Н.А. Бейшебаева, Б.И. Эсембаев, М.Т. Байзаков

Методы проведения вспомогательного кровообращения при трансплантации печени у пациентов высокого хирургического риска (обзор литературы)
Д.М. Бондаренко, А.Р. Монахов, С.И. Зубенко, М.А. Болдырев

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Неинвазивная диагностика МСКТ-КАГ поражения коронарных артерий трансплантированного сердца
С.А. Саховский, А.О. Шевченко, Ю.В. Сапронова, Н.А. Ручьева, Н.Н. Колоскова, Б.Л. Миронков

CONTENTS

EDITORIAL

6 Limb transplantation: a new milestone in russian transplantology
S.V. Gautier

NEW DEVELOPMENTS IN CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

8 The launch of the upper extremity transplantation program: clinical cases and key aspects of organizing work in a new area of clinical transplantology
S.V. Gautier, A.G. Nazarenko, I.V. Pashkov, I.O. Golubev, N.V. Grudinin, V.K. Bogdanov, M.V. Merkulov, V.D. Kuznetsov, I.A. Kutepov, D.O. Oleshkevich, O.M. Tsirulnikova, A.S. Timanovsky, A.N. Sharov, D.V. Karpov, P.N. Tveritnev, A.V. Subbotin, A.G. Pavlov

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

17 Successful orthotopic liver transplantation for diffuse hepatic hemangiomatosis in an adult patient
Ts.S. Badma-Goryaeva, D.V. Umrik, O.M. Tsirulnikova, A.R. Monakhov

23 Maintenance immunosuppression after liver transplantation: data from a local transplant registry
S.E. Voskanyan, A.I. Sushkov, V.S. Rudakov, V.E. Syutkin, A.Yu. Veselkova, M.V. Popov, E.V. Naydenov, I.Yu. Kolyshev, A.I. Artemiev

37 First diagnosis of multiple myeloma in a kidney transplant recipient (a case report)
R.O. Kantariya, O.N. Vetchinnikova, E.S. Stolyarevich

47 *De novo* malignancies after liver transplantation: epidemiology, risk factors, and management strategies
K.O. Semash, T.A. Dzhanbekov, M.M. Nasirov, Q.M. Umarov, A.B. Khudaybergenova

64 Structure and provision of renal replacement therapy and kidney transplant services in Kyrgyzstan
Sh.A. Sulaimanov, A.B. Dzhetybaeva, D.S. Kochkunov, N.A. Beyshebaeva, B.I. Esembaev, M.T. Baizakov

69 Methods of venovenous bypass during liver transplantation in high-risk surgical patients (a literature review)
D.M. Bondarenko, A.R. Monakhov, S.I. Zubenko, M.A. Boldyrev

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

77 Noninvasive diagnosis coronary computed tomographic angiography lesions of coronary arteries of the transplanted heart
S.A. Sakhovsky, A.O. Shevchenko, Yu.V. Sapronova, N.A. Rucheva, N.N. Koloskova, B.L. Mironkov

Способы лечения гипертрофической кардиомиопатии в зависимости от ее анатомического варианта *Ю.В. Семенова, Б.Л. Миронков, Д.А. Изотов*	85	Treatment strategies for hypertrophic cardiomyopathy based on anatomical variant *Yu.V. Semenova, B.L. Mironkov, D.A. Izotov*
Аортокоронарное шунтирование донорского сердца *М.Л. Гордеев, Г.В. Николаев, С.С. Степанов, В.К. Гребенник, А.М. Осадчий, Д.В. Бендов, П.А. Федотов, А.Б. Иванова, Н.Е. Морозов, М.А. Симоненко, М.А. Карпенко*	98	Donor heart coronary artery bypass grafting *M.L. Gordeev, G.V. Nikolaev, S.S. Stepanov, V.K. Grebennik, A.M. Osadchy, D.V. Bendov, P.A. Fedotov, A.B. Ivanova, N.E. Morozov, M.A. Simonenko, M.A. Karpenko*
Комплексный подход к диагностике и лечению кабель-ассоциированных инфекционных осложнений у пациентов с длительной механической поддержкой кровообращения *Р.Ю. Бангаров, Т.А. Халилулин, В.М. Захаревич, Ш.Р. Галеев, Г.В. Набиев*	109	A comprehensive diagnostic and therapeutic strategy for driveline infections in long-term mechanical circulatory support *R.Yu. Bangarov, T.A. Khalilulin, V.M. Zakharevich, Sh.R. Galeev, G.V. Nabiev*
Прогнозирование исхода трансплантации сердца от доноров с расширенными критериями на основе методов регрессионного анализа *Е.А. Спирина, Д.В. Рябцев, С.А. Саховский, А.К. Солодовникова, А.А. Кузнецова, А.С. Игнаткина, Я.С. Карина, С.В. Готье*	121	Predicting the outcome of heart transplantation from expanded-criteria donors using regression analysis *E.A. Spirina, D.V. Ryabtsev, S.A. Sakhovsky, A.K. Solodovnikova, A.A. Kuznetsova, A.S. Ignatkina, Ya.S. Karina, S.V. Gautier*
Факторы риска гуморального отторжения миокарда в течение первого года после трансплантации сердца *Ю.В. Сазонова, П.А. Федотов, М.А. Борцова, М.А. Симоненко, Л.О. Корнева, Д.А. Килина, А.С. Головкин, О.В. Калинина, М.Ю. Ситникова, Г.В. Николаев, М.А. Карпенко*	128	Risk factors for humoral myocardial rejection during the first year after heart transplantation *Yu.V. Sazonova, P.A. Fedotov, M.A. Bortzova, M.A. Simonenko, L.O. Korneva, D.A. Kilina, A.S. Golovkin, O.V. Kalinina, M.Yu. Sitnikova, G.V Nikolaev, M.A. Karpenko*
Связь циркулирующих IgG-антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости человека (IgG-анти-HLA) с развитием нежелательных событий у реципиентов сердца *А.Ю. Гончарова, Ю.А. Качанова, Н.Н. Колоскова, О.Е. Гичкун, А.О. Шевченко*	138	Association between circulating anti-HLA IgG antibodies and adverse events in heart transplant recipients *A.Yu. Goncharova, Yu.A. Kachanova, N.N. Koloskova, O.E. Gichkun, A.O. Shevchenko*
Факторы риска неблагоприятного исхода при трансплантации сердца у детей *Е.А. Спирина, Д.В. Рябцев, В.В. Колядина, А.Ч. Чартаев, А.С. Епремян, А.К. Солодовникова, А.А. Кузнецова, А.С. Игнаткина, Н.С. Правкина, Я.С. Карина, С.В. Готье*	147	Risk factors for adverse outcomes in pediatric heart transplantation *E.A. Spirina, D.V. Ryabtsev, V.V. Kolyadina, A.Ch. Chartaev, A.S. Epremyan, A.K. Solodovnikova, A.A. Kuznetsova, A.S. Ignatkina, N.S. Pravkina, Ya.S. Karina, S.V. Gautier*
ДОНОРСТВО ОРГАНОВ		**ORGAN DONATION**
Проблема ксенотрансплантации роговиц в офтальмологии *С.А. Борзенок, О.А. Свитич, Т.З. Керимов*	154	Corneal xenotransplantation in ophthalmology: challenges and prospects *S.A. Borzenok, O.A. Svitich, T.Z. Kerimov*
ТРАНСПЛАНТОМИКА		**TRANSPLANTOMICS**
Эпигенетика в клинической трансплантологии: диагностическая, предиктивная и терапевтическая значимость молекул микроРНК (систематический обзор) *С.О. Шарапченко, Д.А. Великий, О.П. Шевченко*	164	Epigenetics in clinical transplantology: diagnostic, predictive, and therapeutic significance of microRNA molecules (systematic review) *S.O. Sharapchenko, D.A. Velikiy, O.P. Shevchenko*
Актуальные проблемы профилактики и коррекции окислительного стресса при остром ишемически-реперфузионном повреждении почки *С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, Т.А. Лелявина, А.Х. Бештоев, Е.А. Малышев, Р.О. Грушевский, Д.Ш. Аккузыев*	181	Current issues in the prevention and management of oxidative stress in acute renal ischemic-reperfusion injury *S.V. Popov, R.G. Huseynov, K.V. Sivak, T.A. Lelyavina, A.H. Beshtoev, E.A. Malyshev, R.O. Grushevsky, D.Sh. Akkuzyev*

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Метод выделения островков Лангерганса из поджелудочной железы человека для клинической трансплантации при сахарном диабете I типа
Ю.Б. Басок, А.С. Пономарева, Н.В. Баранова, Н.В. Грудинин, Д.Н. Круглов, Л.А. Кирсанова, Е.Г. Кузнецова, Г.Н. Скалецкая, А.Д. Белова, Е.А. Гусева, А.М. Григорьев, В.И. Севастьянов, С.В. Готье 197

Технология удаления клеточного материала из роговичных лентикул для последующей кератопластики
А.А. Долбилкин, А.Г. Щуко, Т.Н. Юрьева, Ю.В. Курсакова, О.В. Писаревская, И.А. Шурыгина 206

Новое поколение методов терапии в лечении сахарного диабета 1-го типа
Ю.М. Целоусова, Л.А. Луговая, Д.М. Кучин, Е.А. Васильчикова, П.С. Ермакова, А.В. Кашина, В.Е. Загайнов 212

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование расходно-напорных характеристик осевого насоса в условиях повышенного давления
М.С. Носов, В.М. Захаревич, Т.А. Халилулин, О.А. Поздняков, А.С. Бучнев 227

ИМПЛАНТАТЫ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Цилиндрический протез для трикуспидальной позиции: возможности и недостатки имплантата
С.И. Бабенко, А.С. Сачков, Д.В. Бритиков, М.Н. Соркомов, Р.Р. Муратов, И.С. Хайитматов, Д.А. Титов 235

Влияние паттернов кальцификации створчатых аппаратов на биомеханику биопротезов митрального клапана сердца
П.С. Онищенко, К.Ю. Клышников, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин, О.Л. Барбараш, Е.А. Овчаренко 242

Особенности отложения антител класса IgG в биологическом компоненте эпоксиобработанных ксеногенных биопротезов клапанов сердца
А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, А.А. Клюева, Т.Н. Акентьева, Л.А. Богданов, Р.А. Мухамадияров, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, Е.А. Овчаренко 255

Hydroxyapatite as a material for transplantology: clinical experience and prospects of application
V.A. Markelov, K.V. Danilko, R.R. Yazgarova, I.Sh. Akhatov, V.N. Pavlov 263

ЮБИЛЕЙ

Поздравляем с юбилеем академика РАН Амирана Шотаевича Ревишвили 276

ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям 278

О подготовке научных медицинских кадров в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России 283

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

Method for the isolation of human pancreatic islets for clinical transplantation in type 1 diabetes mellitus
Yu.B. Basok, A.S. Ponomareva, N.V. Baranova, N.V. Grudinin, D.N. Kruglov, L.A. Kirsanova, E.G. Kuznetsova, G.N. Skaletskaya, A.D. Belova, E.A. Guseva, A.M. Grigoriev, V.I. Sevastianov, S.V. Gautier 197

Technique for decellularization of corneal lenticules for subsequent keratoplasty
A.A. Dolbilkin, A.G. Shchuko, T.N. Iureva, Yu.V. Kursakova, O.V. Pisarevskaya, I.A. Shurygina 206

Emerging therapeutic strategies for type 1 diabetes
Yu.M. Tselousova, L.A. Lugovaya, D.M. Kuchin, E.A. Vasilchikova, P.S. Ermakova, A.V. Kashina, V.E. Zagainov 212

EXPERIMENTAL RESEARCH

Study of the head-capacity curves of an axial pump under high back-pressure conditions
M.S. Nosov, V.M. Zakharevich, T.A. Khalilulin, O.A. Pozdnyakov, A.S. Buchnev 227

IMPLANTS AND ARTIFICIAL ORGANS

Cylindrical prosthetic valves for the tricuspid position: prospects and limitations
S.I. Babenko, A.S. Sachkov, D.V. Britikov, M.N. Sorkomov, R.R. Muratov, I.S. Khayitmatov, D.A. Titov 235

Influence of leaflet calcification patterns on the biomechanics of bioprosthetic mitral valves
P.S. Onishchenko, K.Yu. Klyshnikov, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin, O.L. Barbarash, E.A. Ovcharenko 242

Features of IgG antibody deposition in epoxy-treated xenogeneic bioprosthetic heart valves
A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, A.A. Klyueva, T.N. Akentyeva, L.A. Bogdanov, R.A. Mukhamadiyarov, K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, E.A. Ovcharenko 255

Hydroxyapatite as a material for transplantology: clinical experience and prospects of application
V.A. Markelov, K.V. Danilko, R.R. Yazgarova, I.Sh. Akhatov, V.N. Pavlov 263

ANNIVERSARY

Congratulations on the Anniversary of Academician of the RUS Amiran Shotaevich Revishvili 276

INFORMATION

Instructions to authors 278

On scientific and medical personnel training at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs 283

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОНЕЧНОСТЕЙ — НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

LIMB TRANSPLANTATION: A NEW MILESTONE IN RUSSIAN TRANSPLANTOLOGY

Глубокоуважаемые коллеги!



Первый в 2026 году номер «Вестника» открывается впервые появившимся в нашем журнале разделом «Новое в клинической трансплантологии». Появление подобной рубрики не только актуально, но и весьма полезно, так как позволяет привлечь внимание к наиболее важным из последних достижений, находящихся на острие разрабатываемых клинических и научных проблем в изучаемой области.

Размещенная в новой рубрике статья С.В. Готье и соавт. посвящена анализу собственного опыта первых операций по трансплантации верхних конечностей. Несмотря на то что все книги, учебники, исторические экскурсы по трансплантологии как в мире, так и в нашей стране обязательно начинаются с красочных иллюстраций и описания чудесного опыта святых Косьмы и Дамиана, пересадивших пациенту ногу от темнокожего донора, до настоящего времени главным полем деятельности и основным вектором развития отечественной трансплантологии были жизнеспасающие операции по трансплантации солидных органов.

Первая в мире успешная трансплантация верхней конечности была произведена в 1998 году Жан-Мишелем Дюбернаром. С удовлетворением и теплом я вспоминаю наши встречи во время Российско-французского форума по вопросам здравоохранения в 2011 году; «круглый стол» в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, на котором профессор Жан-Мишель Дюбернар выступил с лекцией «История пересадки композитных тканей: лионский опыт» и состоялось вручение ему медали «Академик В.И. Шумаков».

Публикуемая в настоящем номере статья содержит результаты совместных усилий мультидисциплинарного коллектива по трансплантации верхних конечностей. Без преувеличения, речь идет не только

Dear colleagues,

The first 2026 issue of the Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs opens with a new section appearing in our journal for the first time: «New Developments in Clinical Transplantology». The introduction of this section is both timely and valuable, as it highlights some of the most significant recent advances addressing current clinical and scientific challenges in transplantology.

A paper by Gautier et al., presented in this new section, analyzes the authors' experience with the first upper limb transplant procedures. Although many books, textbooks, and historical overviews of Transplantology, both international and in Russia, traditionally begin with the well-known 13th-century legend of the miraculous act attributed to the physician-saints Cosmas and Damian, who were said to have transplanted a leg from a dark-skinned donor to a white patient, the primary focus and driving force of transplantology in Russia has long remained life-saving solid organ transplantation.

The world's first successful human hand transplant was performed in 1998 by pioneering French surgeon, Jean-Michel Dubernard. I recall with particular warmth our meetings during the Russian-French Forum on Healthcare in 2011, including a roundtable discussion held at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. On that occasion, Professor Jean-Michel Dubernard delivered a lecture titled «The History of Composite Tissue Transplantation: The Lyon Experience» and was awarded the prestigious Academician Shumakov Medal.

The article presented in this issue reflects the results of the collaborative efforts of a multidisciplinary team specializing in upper limb transplantation. Without exaggeration, this achievement marks not only the emergence of a new direction but also the beginning of a new era in modern Russian transplantology. The expansion of

о новом направлении, но и о новой эре в современной отечественной трансплантологии: расширение клинического опыта всегда ставит и заставляет решать новые научные задачи. Для успешной трансплантации конечности – васкуляризированного композитного (состоящего из различных по составу, строению и функциональным свойствам тканей) трансплантата – решаются задачи создания новых хирургических технологий, совершенствования иммуносупрессии, функциональной реабилитации и др. Наличие высокоспециализированных научно-клинических центров и подготовленных специалистов, современный уровень организации медицинской науки и здравоохранения в нашей стране позволяет быть уверенным в эффективном развитии этого востребованного вида медицинской помощи.

clinical experience in this field inevitably brings forward new scientific and practical challenges that require comprehensive and coordinated solutions.

Successful transplantation of a limb, classified as vascularized composite allotransplantation, involves the transfer of complex grafts composed of tissues that differ in structure, composition, and functional properties. Addressing this challenge requires the development of advanced surgical techniques, further refinement of immunosuppressive therapy, and implementation of comprehensive functional rehabilitation programs.

Moreover, the presence of highly specialized research and clinical centers, together with well-trained professionals and the modern organization of medical science and healthcare in our country, provides a solid foundation for successful development of this important and much-needed form of health care.

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



Sincerely,

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-8-16

НАЧАЛО ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ: ДЕМОНСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И КЛЮЧЕВЫХ АСПЕКТОВ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ НОВОГО НАПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

С.В. Готье[1, 3], А.Г. Назаренко[2], И.В. Пашков[1], И.О. Голубев[2], Н.В. Грудинин[1], В.К. Богданов[1], М.В. Меркулов[2], В.Д. Кузнецов[2], И.А. Кутепов[2], Д.О. Олешкевич[1], О.М. Цирульникова[1, 3], А.С. Тимановский[1], А.Н. Шаров[1, 4], Д.В. Карпов[5], П.Н. Тверитнев[6], А.В. Субботин[6], А.Г. Павлов[6]

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

[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

[4] ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Российская Федерация

[5] ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», Рязань, Российская Федерация

[6] БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск, Российская Федерация

Утрата руки (одной или обеих) помимо тяжелого травматического эффекта приводит к долгосрочным психологическим травмам, развитию трудовой, бытовой и социальной дезадаптации, значительно ухудшает качество жизни пострадавшего. Далеко не всегда решение этой комплексной проблемы может быть достигнуто путем использования современных высокотехнологичных бионических протезов, позволяющих решать значительное количество утилитарных задач. В отдельных случаях может быть рассмотрен вариант аллотрансплантации верхней конечности от посмертного донора. До настоящего момента эта опция в рамках отечественного здравоохранения отсутствовала. Статья демонстрирует ключевые этапы становления программы трансплантации верхней конечности, ее структуру и функции отдельных компонентов, результаты практической деятельности в этом направлении, эффективность и безопасность метода лечения на примере двух первых клинических наблюдений. Полученный опыт и результаты первых клинических наблюдений призваны продемонстрировать практическую возможность организации новой эффективной программы трансплантации верхней конечности, отвечающей возрастающим потребностям в оказании данной разновидности высокотехнологичной медицинской помощи.

Ключевые слова: трансплантация кисти, аллотрансплантация дистальной части верхней конечности, васкуляризированный композитный аллографт, посмертное донорство, остеосинтез, микрохирургия, реабилитация, функциональный исход, иммуносупрессия.

Для корреспонденции: Пашков Иван Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (905) 521-36-67. E-mail: dr.pashkov.ivan@mail.ru

Corresponding author: Ivan Pashkov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (905) 521-36-67. E-mail: dr.pashkov.ivan@mail.ru

THE LAUNCH OF THE UPPER EXTREMITY TRANSPLANTATION PROGRAM: CLINICAL CASES AND KEY ASPECTS OF ORGANIZING WORK IN A NEW AREA OF CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

S.V. Gautier[1, 3], A.G. Nazarenko[2], I.V. Pashkov[1], I.O. Golubev[2], N.V. Grudinin[1], V.K. Bogdanov[1], M.V. Merkulov[2], V.D. Kuznetsov[2], I.A. Kutepov[2], D.O. Oleshkevich[1], O.M. Tsirulnikova[1, 3], A.S. Timanovsky[1], A.N. Sharov[1, 4], D.V. Karpov[5], P.N. Tveritnev[6], A.V. Subbotin[6], A.G. Pavlov[6]

[1] Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] Sechenov University, Moscow, Russian Federation
[4] Tver State Medical University, Tver, Russian Federation
[5] Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation
[6] First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russian Federation

The loss of an arm (or both arms), not only causes severe physical trauma but also leads to long-term psychological consequences and difficulties in occupational, domestic, and social maladjustment, substantially impairing quality of life. This complex problem is not always addressed effectively with modern high-tech bionic prostheses, which, while enabling the performance of many functional tasks, have inherent limitations. In selected cases, allograft transplantation of an upper limb from a deceased donor may be considered. Until recently, this treatment option was unavailable within the Russian healthcare system. This paper presents the key stages in establishing an upper limb transplant program, including its organizational structure, the roles of its individual components, and the outcomes of practical implementation. The efficacy and safety of the treatment method are illustrated through the first two clinical cases. The experience gained and the outcomes of the first clinical cases are intended to demonstrate the practical feasibility of developing a structured, effective upper limb transplant program that can address the growing demand for this type of high-tech medical care.

Keywords: hand transplantation, distal upper limb allograft, vascularized composite allograft, deceased donation, osteosynthesis, microsurgery, rehabilitation, functional outcomes, immunosuppression.

ВВЕДЕНИЕ

«Война – это травматическая эпидемия» – тезис Николая Ивановича Пирогова, четко отражающий последствия активных широкомасштабных военных действий, приводящих к многократному увеличению количества пострадавших. Травматическая ампутация разных по протяженности участков верхних конечностей или их необратимые повреждения встречаются как в изолированной форме, так и в составе сочетанных травм. Безусловные успехи в области экзопротезирования утраченных верхних конечностей, в первую очередь за счет применения современных бионических моделей, в перспективе способны частично удовлетворить спрос. В отдельных, строго отобранных случаях в качестве альтернативного варианта может быть рассмотрен вариант трансплантации верхней конечности от посмертного донора [1].

Трансплантация верхней конечности – недостаточно проработанный раздел клинической трансплантологии в составе трансплантации васкуляризированных композитных аллографтов (Vascularized Composite Allograft – VCA) – далее ВКА, к числу которых относится трансплантация лица, передней брюшной стенки, половых органов и т. д. [2]. Количество выполненных на сегодняшний день (в рамках глобального опыта) трансплантаций ВКА многократно уступает количеству трансплантаций солидных органов. Причинами данного явления, помимо технических сложностей хирургического этапа трансплантации, аспектов посмертного донорства видимых частей тела (лицо, руки), является чрезвычайно высокая иммуногенность композитных аллографтов за счет большого количества разнородных тканей (кожа, мышцы, клетчатка, костный мозг трубчатых костей и т. д.), входящих в его структуру [3, 4]. Достоверно установлена высокая, несмотря на применение многокомпонентных схем иммуносупрессивной терапии, частота эпизодов отторжения, профилактика и лечение которых увеличивает риски развития нежелательных эффектов иммуносупрессивных препаратов и жизнеугрожающих осложнений, что, в свою очередь, является демонстрацией

ключевой дилеммы, а именно конфликта интересов между стремлением восстановления физической и функциональной целостности рук и рисками тяжелых осложнений иммуносупрессивной терапии [5].

Глобальный опыт, накопленный ведущими трансплантационными центрами в вопросе разногруппных трансплантаций, трансплантаций органов пресенсибилизированным реципиентам, т. е. трансплантаций солидных органов с высокими рисками развития тяжелых иммунологических событий, позволил сформировать эффективные и безопасные протоколы иммуносупрессии после трансплантации ВКА [3, 4]. Помимо этого, основы методологии изъятия донорских органов, проведения фармакохолодовой консервации и траспортировки – неотъемлемой части трансплантации солидных органов – успешно экстраполируются на частный случай трансплантации ВКА верхней конечности. Локализация данного опыта и компетенций в ведущих трансплантационных центрах создает необходимые условия и предпосылки для реализации программ трансплантации ВКА.

Реплантация собственных конечностей и их фрагментов после их травматической ампутации в зависимости от уровня выполняемой реконструкции во многом воспроизводит ключевые этапы операции трансплантации. Данное обстоятельство создает условия для получения и накопления опыта профильными специалистами в рамках рутинной практики.

Перечисленные аспекты в совокупности с высоким уровнем организации и эффективным функционированием посмертного органного донорства создали необходимые условия для разработки и последующей реализации программы трансплантации верхней конечности кооперацией специалистов ведущих трансплантационной и травматологической клиник РФ.

ЭТАПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

В первом этапе на основании международного опыта были сформулированы критерии отбора претендентов [3]. В качестве претендентов на трансплантацию рассматривались соматически здоровые пациенты мужского пола возрастом от 18 до 50 лет, средних антропометрических параметров (рост ±170, вес ±70), гармоничного телосложения с изолированной ампутацией одной или обеих верхних конечностей на уровне не более чем проксимальная треть предплечья, свободные от вредных привычек. Психологическое здоровье, мотивированность к выполнению трансплантации верхней конечности, дисциплинированное исполнение медицинских предписаний и приверженность к лечению считали необходимым условием.

Пациенты, соответствующие критериям отбора, обследовались в трансплантационном центре с целью подтверждения изолированного характера травматической патологии, выявления и коррекции коморбидного статуса. Во всех случаях обследование по программе подготовки к трансплантации верхней конечности завершалось включением в лист ожидания донорского материала от посмертного донора.

Предлагаемые региональными центрами координации органного донорства потенциальные доноры верхних конечностей оценивались по следующим признакам:

– отсутствие лабораторных признаков системной инфекции;
– предельная вазопрессорная поддержка норэпинефрином в дозировке, не превышающей 500 нг/кг/мин;
– физическая целостность донорской конечности (отсутствие видимых повреждений, деформации суставов, последствий перенесенных травм и оперативных вмешательств, артериальных сосудистых доступов, признаков тромбофлебита);
– сохранность и функциональность периферического сосудистого русла по данным ультразвуковой допплерографии;
– отсутствие костно-суставной патологии по результатам рентгенографии в 2 проекциях;
– отсутствие татуировок.

Отбор пары «донор–реципиент» осуществлялся на основании антропометрического соответствия (росто-весовые характеристики, симметричность формы и размера кисти донора с собственной противоположной кистью реципиента), соответствия по группе крови и системе HLA.

В период с сентября 2025-го по февраль 2026 года рабочей группой трансплантации верхней конечности были рассмотрены 2 донора, соответствующие критериям отбора. Из числа ожидающих были подобраны реципиенты, соответствующие по группе крови и антропометрическим параметрам. 28 сентября 2025 г. и 2 февраля 2026 г. были проведены трансплантации дистальной части верхней конечности.

Реципиент № 1

Пациент А., 48 лет, соматически компенсированный (здоровый), перенес комбинированную сочетанную травму в 2019 году, в результате чего утратил правую верхнюю конечность. Культя сформирована на уровне верхней трети предплечья (рис. 1). Имеющийся опыт использования протеза расценивает как негативный. Обследование по программе подготовки к трансплантации верхней конечности в августе

2025 года подтвердило практическую возможность и отсутствие противопоказаний к выполнению трансплантации.

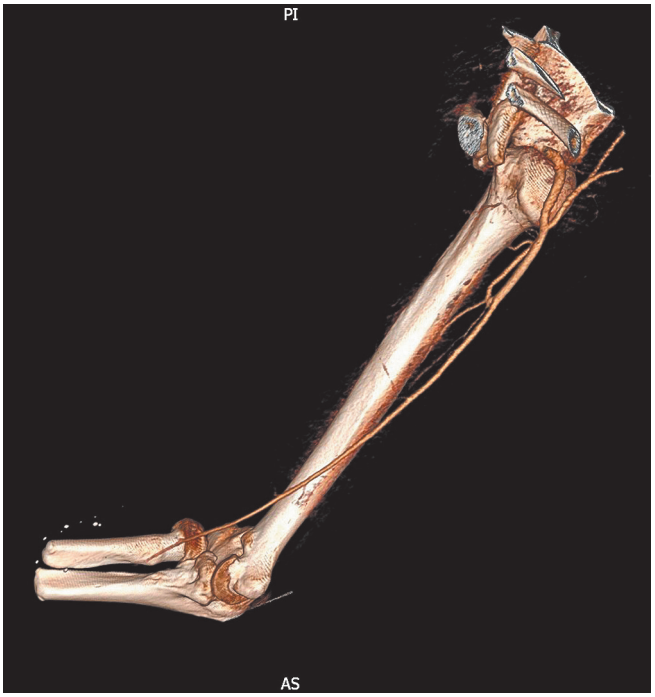


Рис. 1. 3D-реконструкция КТ-ангиографии культи правой верхней конечности пациента А.

Fig. 1. 3D reconstruction of CT angiography of the stump of Patient A's right upper limb



Рис. 2. 3D-реконструкция КТ-ангиографии культи левой верхней конечности пациента Б.

Fig. 2. 3D reconstruction of CT angiography of the stump of Patient B's left upper limb

Реципиент № 2

Пациент Б., 40 лет, перенес травматическую ампутацию левой верхней конечности в составе минно-взрывной травмы в 2023 году. Культя левой верхней конечности сформирована на уровне средней трети предплечья (рис. 2, 3). Функциональность экзопротеза утраченной верхней конечности расценивал как низкую, не отвечающую условиям и требованиям активного образа жизни. По результатам обследования в трансплантационном центре в 2025 году установлено отсутствие значимой сопутствующей патологии и противопоказаний к трансплантации дистальной части левой верхней конечности.

ДОНОРСКИЙ ЭТАП ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДИСТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

В обоих случаях эксплантация композитного аллографта верхней конечности осуществлялась в рамках мультиорганного изъятия донорских органов (печень, почки, сердце). «Кистевая» бригада приступала к работе параллельно с кардиохирургической и абдоминальной бригадами. Донорская конечность располагалась на подкатном столике в положении отведения. Хирург, выполняющий эксплантацию, располагался со стороны подмышечной впадины. Кожный разрез выполняли в форме «рыбьего рта» по ладонной поверхности в направлении от медиального надмыщелка плечевой кости к латеральному. Рассекалась кожа с подкожно-жировой клетчаткой до фасции плеча, после чего проксимальный кожный лоскут отводился в проксимальном направлении, обнажая локтевую ямку. Подкожные вены клипировались и пересекались. Для лучшей визуализации сосудистого пучка пересекали сухожилие двуглавой мышцы, после чего приступали к мобилизации плечевой артерии

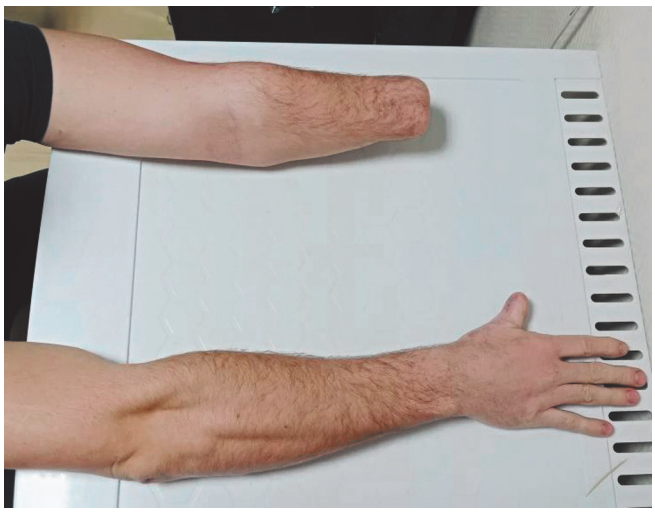


Рис. 3. Внешний вид верхних конечностей пациента Б.

Fig. 3. External view of Patient B's upper limbs

для последующей канюляции. После выделения плечевой артерии в проксимальном направлении приступали к диссекции в дистальном направлении до уровня отхождения локтевой и лучевой артерии. Далее выполняли мобилизацию локтевого, срединного и лучевого нервов. После системной гепаринизации плечевая артерия канюлировалась прямой артериальной канюлей 12 Fr. В качестве консервирующего раствора использовали «Кустодиол» в объеме 2 литров, время перфузии составило 10 минут. С момента начала холодовой перфузии подкожные и глубокие вены пересекали с целью осуществления пассивного оттока консервирующего раствора. После завершения холодовой перфузии выполняли деканюляцию, плечевая артерия с комитантными венами пересекалась, далее пересекали лучевой, срединный, локтевой нервы. Пересекали группу мышц сгибателей с последующим рассечением передней капсулы локтевого сустава. Затем руку сгибали в локтевом суставе и выполняли отведение ранее сформированного кожного лоскута в проксимальном направлении. После пальпации локтевого отростка пересекали сухожилие трехглавой мышцы с обнажением и последующим пересечением задней капсулы локтевого сустава. Этап экзартикуляции локтевого сустава завершал процедуру изъятия донорской верхней конечности. Далее трансплантат заворачивали в стерильную пеленку, смоченную консервирующим раствором, и запаковывали в три стерильных транспортировочных пакета. Общее время эксплантации в обоих случаях составило до 60 минут. Транспортировка охлажденного аллографта осуществлялась в изотермическом контейнере при температуре +4 °C

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДИСТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Параллельно с операцией эксплантации, проводимой в другой медицинской организации, в трансплантационном центре проводилась предоперационная подготовка реципиента. Интраоперационно реципиент находился в положении лежа на спине на операционном столе. После внутривенной премедикации дексаметазоном, хлорпирамином, атропином сульфатом и последовательной индукции анестезии путем введения 200 мкг фентанила, 200 мг пропофола 1%, 100 мг рокурония бромида выполнялась прямая ларингоскопия и оротрахеальная интубация трахеи трубкой 9.0. Искусственную вентиляцию легких проводили в протективных режимах. Пиковое давление на вдохе 10–12 см вод. ст., положительное давление в конце вдоха 4 см вод. ст., частота дыхательных движений 10 в минуту, дыхательный объем составлял 5–6 мл/кг. Концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси поддерживали на уровне 40–45%, концентрация углекислого газа в выдыхаемой смеси составляла 4–4,5%, глубину седации поддерживали изофлураном 1–2,5 об%. Поддержание анестезии и миорелаксации достигалось путем непрерывной инфузии рокурония бромида со скоростью 40–50 мг/ч, фентанила – 50–100 мкг/ч. Для проведения инфузионной терапии устанавливали центральный венозный доступ в яремную вену на контрлатеральной оперативному вмешательству стороне, для обеспечения инвазивного гемодинамического мониторинга и периодической оценки газового состава артериальной крови устанавливали катетер в бедренную артерию. Также проводили неинвазивный мониторинг сердечного ритма и сатурации крови, катетер Фоллея устанавливали для мониторинга темпа диуреза и коррекции инфузионной терапии.

Ввиду нежелательности применения вазопрессорных препаратов и/или лекарственных средств с вазопрессорным эффектом для поддержания адекватной гемодинамики на протяжении оперативного вмешательства непрерывно проводилась инфузионная терапия, включающая в себя сбалансированные кристаллоиды, коллоиды (альбумин и гелофузин), а также нутритивная поддержка путем введения через назогастральный зонд 10% раствора глюкозы, 40% раствора глюкозы (800 мг) внутривенно и прокинетиков для профилактики пареза желудочно-кишечного тракта. Целевыми значениями гематокрита являлись 25–30%.

Во время начала сосудистых реконструкций внутривенно вводили гепарин натрия в дозировке 30–35 ед/кг для достижения целевых значений активированного времени свертывания крови >200 секунд. В дальнейшем проводилась продленная антикоагулянтная терапия в подобранных дозировках с целевыми значениями активированного частичного тромбопластинового времени в интервале 50–65 секунд. При восстановлении кровотока по магистральным сосудам аллографта системно вводили вазодилататоры для профилактики ассоциированного с реперфузией вазоспазма, а также системные глюкокортикостероиды в целевых дозировках в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии.

По окончании операции после предварительной фиксации верхней конечности реципиента с аллографтом гипсовой лангетой под ультразвуковой навигацией выполнялась установка катетера для продленной периферической аналгезии ропивакаином 0,5% в область плечевого сплетения из надключичного доступа для предотвращения послеоперационного болевого синдрома. Наркоз завершали введением антагонистов опиоидных рецепторов и сугаммадекса, в условиях седации дексмедетомидином в дозировке 1–1,5 мкг/кг/ч проводили активизацию пациента в операционной. Для дальнейшего наблюдения

и лечения пациенты переводились в хирургическое отделение.

КЛЮЧЕВЫЕ ЭТАПЫ ИМПЛАНТАЦИИ КОМПОЗИТНОГО ВАСКУЛЯРИЗИРОВАННОГО АЛЛОГРАФТА ДИСТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

В обоих случаях выполнялся разрез на торце культи предплечья. Тупым и острым путями выделяли мышцы сгибателей и разгибателей. Одновременно в соседней операционной выполняли подготовку композитного аллографта, проводилась резекция костей, выделение мышечных групп и соответствующих нервов и сосудов. После сравнительной оценки длины второго предплечья реципиента и длины культи, выполняли укорочение костей трансплатата до необходимого размера. В обоих случаях остеосинтез локтевой кости выполнен пластиной на девять отверстий, диаметр винтов 3,5 мм, лучевой кости – пластиной на 9 отверстий на 6 винтах. После удаления избыточного количества мышц из общей группы сгибателей выделялась группа поверхностных мышц и глубокие части сгибателей. В обоих случаях артериальная реконструкция выполнялась посредством наложения анастомоза «конец в конец» между плечевой артерией донора и плечевой артерией реципиента. Под оптическим увеличением выполняли анастомозы комитантных вен и анастомоз одной подкожной вены. Таким образом, в первом случае в рамках сосудистой реконструкции было выполнено 4 венозных и 1 артериальный анастомоз (анастомоз между собственной плечевой артерий и аналогичной артерией аллографта), во втором случае – 5 венозных анастомозов и аналогичный артериальный. После пуска кровотока выполняли реконструкцию сухожилий сгибателей и разгибателей. После резекции, выделения и мобилизации выполняли эпиневральные швы срединного, локтевого и лучевого нервов. Далее выполняли шов глубоких мышц разгибателей на задней поверхности предплечья. После завершения этапа реконструкции рану послойно ушивали. Окончательный вид области операции представлен на рис. 4. Иммобилизация конечности производилась в положении сгибания в локтевом суставе и двадцатиградусного разгибания в лучезапястном суставе. Положение оперированной конечности, угол сгибания в локтевом суставе в жесткой лангете определялись под контролем ультразвуковой допплерографии артерий и вен графта. Для контроля эффективности заполнения микроциркуляторного русла проводился постоянный мониторинг методом периферической пульсоксиметрии.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДИСТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

В обоих случаях в рамках проведенной предоперационной подготовки за 3 часа до трансплантации был инициирован прием такролимуса в дозировке 2 мг. В раннем послеоперационном периоде препарат вводился через назогастральный зонд. Дальнейший прием в стандартном режиме каждые 12 часов с увеличением дозировки препарата до достижения



Рис. 4. Окончательный вид области операции после завершения трансплантации

Fig. 4. Final appearance of the surgical site following completion of the transplant

целевой концентрации в 12–15 нг/мл. Индукционная иммуносупрессия проведена двукратным внутривенным введением базиликсимаба (интраоперационно и на 4-е сутки после трансплантации) в дозировке 20 мг. Непосредственно перед реперфузией аллографта выполнено внутривенное введение метилпреднизолона из расчета 10 мг/кг массы тела реципиента. Поддерживающая иммуносупрессия заключалась в продолжении приема такролимуса в подобранной дозировке, назначении перорального метилпреднизолона в дозировке 16 мг. Через неделю после трансплантации инициирован прием микофенолата мофетила в дозировке 2000 мг/сут.

РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

В обоих случаях течение послеоперационного периода было гладким. Послеоперационная терапия носила однотипный, стандартизированный характер. Основная задача проводимого лечения заключалась в поддержании целевых значений гематокрита, адекватной перфузии трансплантата, целевых показателей антикоагуляции, профилактике сосудистых тромбозов, воспалительных явлений и болевого синдрома. Первые 7 суток после трансплантации объем инфузии ограничивался 1500–2000 мл, каждые 3 часа проводился мониторинг электролитного и кислотно-основного состояния крови, антикоагулянтных маркеров.

Продолжался непрерывный мониторинг периферической пульсоксиметрии пересаженной конечности. На фоне гастропротективной терапии были назначены ингибиторы циклооксигеназы 1 и 2, проводилась продленная периферическая регионарная аналгезия, продленное непрерывное введение простагландина Е1 в дозировке 60 мкг/сут, продленная непрерывная инфузия гепарина с целью профилактики сосудистых осложнений. Через 7 суток выполнена конверсия с непрерывного введения гепарина на интермиттирующее использование препаратов низкофракционированного гепарина и пероральную антиагрегантную терапию. Противомикробная профилактика заключалась во внутривенном введении антибиотиков и противогрибковых препаратов широкого спектра действия с последующей конверсией на пероральный прием. Послеоперационные раны заживали первичным натяжением. В обоих случаях отмечалась замедленная репарация костной ткани в области проведенного остеосинтеза, в связи с чем были назначены препараты оссеин-гидроксиапатитного соединения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В представленной статье продемонстрированы ключевые этапы организации и начала реализации отечественной программы аллотрансплантации дистальной части верхней конечности, предпринятые в ходе подготовки и проведения первых двух трансплантаций.

Реципиент А. находится на этапе амбулаторного наблюдения, отмечает поэтапное восстановление кожной чувствительности в направлении от кожного послеоперационного рубца к дистальной части трансплантированной кисти. Благодаря комплексным реабилитационным мероприятиям демонстрирует подвижность всех пальцев кисти, восстанавливает двигательные повседневные бытовые навыки (рис. 5).

На рентгенограмме области операции визуализируется сформированная костная мозоль (рис. 6). Регулярный клинико-лабораторный контроль демонстрирует отсутствие признаков отторжения. На фоне достигнутых целевых концентраций такролимуса побочные эффекты иммуносупрессивной терапии не регистрируются. Пациент продолжает реабилитационные мероприятия и регулярный амбулаторный контроль.

Реципиент Б., перенесший трансплантацию меньшего по протяженности васкуляризированного аллографта, в связи с сохранностью собственных мышц предплечья в культе уже в раннем послеоперационном периоде продемонстрировал способность к неполному сгибанию пальцев (рис. 7).

В сроки 1,5 мес. после перенесенной трансплантации, на основании характерной клинической картины: гиперемия, эритематозные изменения кож-



Рис. 5. Демонстрация двигательной способности трансплантированной кисти пациента А. на 120-е послеоперационные сутки

Fig. 5. Demonstration of motor function in Patient A's transplanted hand on postoperative day 120

ных покровов трансплантата, его отечность – было диагностировано острое отторжение. Лабораторные тесты демонстрировали высокую активность Т-клеточного звена иммунитета, на основании чего был назначен антитимоцитарный иммуноглобулин (АТГ) в дозировке 1,5 мг/кг. В течение суток после первого введения описанные выше клинические изменения полностью регрессировали и в дальнейшем не регистрировались. Пациент продолжает комплексные реабилитационные мероприятия. Рентгенография области операции представлена на рис. 8.



Рис. 6. Рентгенография области операции пациента А. на 120-е сутки после трансплантации

Fig. 6. X-ray of Patient A's surgical site on postoperative day 120

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Международный опыт выполненных трансплантаций комбинированных васкуляризированных аллографтов, а именно аллографтов верхних конечностей, значительно уступает количеству трансплантаций других солидных органов [1–3]. Причинами тому являлись ограниченные показания, строгие критерии отбора и объективные трудности, в первую очередь хирургического и иммунологического характера. Увеличившееся за последние несколько лет количество нуждающихся в подобном роде медицинской помощи диктует необходимость организации собственной программы трансплантации верхних конечностей.

Объединенный практический опыт и научный потенциал ведущих трансплантационного и травматологического центров Минздрава России – НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и НМИЦ ЦИТО им. Н.Н. Приорова – позволили в сжатые сроки реализовать амбициозную задачу организации на базе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава



Рис. 7. Демонстрация двигательной способности трансплантированной кисти пациента Б. на 145-е послеоперационные сутки

Fig. 7. Demonstration of motor function in Patient B's transplanted hand on postoperative day 145



Рис. 8. Рентгенография области операции пациента Б. на 45-е сутки после трансплантации

Fig. 8. X-ray of Patient B's surgical site on postoperative day 45

России нового для нашей страны направления клинической трансплантологии.

Предоставленные данные следует понимать не как демонстрацию конечного результата, но как этапа, характеризующегося решением ключевых, принципиальных вопросов, составлявших основное препятствие к проведению этих операций в РФ.

В фокус внимания данной статья не попали и не были освещены должным образом вопросы маршрутизации претендентов на трансплантацию и формирование листа ожидания. Дальнейшее развитие программы трансплантации верхней конечности и направления в целом требует детальной проработки всех вышеперечисленных аспектов и является темой для дальнейшей дискуссии и публикаций.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Wells MW, Rampazzo A, Papay F, Gharb BB*. Two decades of hand transplantation: a systematic review of outcomes. *Ann Plast Surg*. 2022 Mar 1; 88 (3): 335–344.
2. *Gurunian R, Rampazzo A, Papay F, Gharb BB, editors*. Reconstructive transplantation. Springer International Publishing; 2023 Feb 23.
3. *Lanzetta M, Dubernard JM, Petruzzo P, editors*. Hand transplantation. Milan: Springer; 2007.
4. *Reece E, Ackah R*. Hand transplantation: the benefits, risks, outcomes, and future. *Tex Heart Inst J*. 2019 Feb 1; 46 (1): 63–64.
5. *Schuind F, Abramowicz D, Schneeberger S*. Hand transplantation: the state-of-the-art. *J Hand Surg Eur Vol*. 2007 Feb; 32 (1): 2–17.

Статья поступила в редакцию 17.03.2026 г.
The article was submitted to the journal on 17.03.2026

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-17-22

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ОТ ПОСМЕРТНОГО ДОНОРА ВЗРОСЛОМУ РЕЦИПИЕНТУ С ДИФФУЗНЫМ ГЕМАНГИОМАТОЗОМ ПЕЧЕНИ

Ц.С. Бадма-Горяева[1], Д.В. Умрик[1], О.М. Цирульникова[1, 2], А.Р. Монахов[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

Гемангиома – наиболее распространенное очаговое образование печени, имеющее доброкачественную сосудистую природу. Большинство таких опухолей небольшие и протекают бессимптомно, однако гигантская гемангиома печени может потребовать хирургического вмешательства. Крайне редко встречается диффузный гемангиоматоз печени с множественными гигантскими гемангиомами. В данном наблюдении представлен редкий случай диффузного гемангиоматоза печени у 59-летнего пациента с развитием портальной гипертензии, синдрома нижней полой вены, печеночной недостаточности, синдрома Касабаха–Мерритта, которому успешно проведена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора. Это наблюдение демонстрирует злокачественное течение относительно доброкачественного заболевания, которое потребовало выполнения трансплантации печени. Хотя гигантские гемангиомы печени являются редким показанием для трансплантации печени, в исключительных случаях, когда консервативные и хирургические методы лечения неэффективны или противопоказаны, трансплантация печени является безопасным и эффективным вариантом.

Ключевые слова: гемангиоматоз печени, доброкачественные опухоли печени, трансплантация печени, синдром Касабаха–Мерритта, портальная гипертензия, синдром нижней полой вены.

SUCCESSFUL ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION FOR DIFFUSE HEPATIC HEMANGIOMATOSIS IN AN ADULT PATIENT

Ts.S. Badma-Goryaeva[1], D.V. Umrik[1], O.M. Tsirulnikova[1, 2], A.R. Monakhov[1, 2]

[1] Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Hepatic hemangioma is the most common benign focal lesion of the liver and is usually small and asymptomatic. However, giant hemangiomas may require surgical intervention, while diffuse hepatic hemangiomatosis with multiple giant hemangiomas is exceedingly rare. We report a rare case of diffuse hepatic hemangiomatosis in a 59-year-old patient complicated by portal hypertension, inferior vena cava syndrome, liver failure, and Kasabach–Merritt syndrome, who successfully underwent orthotopic liver transplantation (LT) from a deceased donor. This case demonstrates the malignant course of a relatively benign disease that required LT. Although giant liver hemangiomas are a rare indication for LT, in selected cases where conservative and surgical treatments are ineffective or contraindicated, transplantation may be a safe and effective therapeutic option.

Keywords: hepatic hemangiomatosis, benign liver tumors, liver transplantation, Kasabach–Merritt syndrome, portal hypertension, inferior vena cava syndrome.

Для корреспонденции: Бадма-Горяева Цаган Саналовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (961) 549-23-21. E-mail: badma-goriaeva@yandex.ru

Corresponding author: Tsagan Badma-Goriaeva. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (961) 549-23-21. E-mail: badma-goriaeva@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гемангиома печени – это наиболее распространенная доброкачественная опухоль печени мезодермального происхождения, представляющая собой наполненные кровью полости, выстланные одним слоем уплощенных эндотелиальных клеток и питающиеся из портальной системы кровообращения [1]. Гигантская гемангиома печени – атипичная форма гемангиомы, характеризующаяся крупными размерами (>5 см) и зачастую требующая хирургического вмешательства [2].

Диффузный гемангиоматоз печени (ДГП) – редкое заболевание, при котором значительная часть паренхимы печени замещается множественными сосудистыми образованиями. ДГП у взрослых может быть ассоциирован с наследственной геморрагической телеангиоэктазией (болезнью Рандю–Ослера–Вебера) – системной фиброваскулярной дисплазией с аутосомно-доминантным типом наследования. Наиболее частыми проявлениями последней являются носовые кровотечения и телеангиоэктазии кожи и слизистых, преимущественно лица, кистей и полости рта; также описано вовлечение желудочно-кишечного тракта, легких, центральной нервной системы и печени [3]. Изолированный ДГП без внепеченочных проявлений встречается крайне редко у взрослых. Еще более редким считается сочетание ДГП с наличием гигантской кавернозной гемангиомы печени [2, 3]. Такое сочетание способно привести к развитию синдрома Касабаха–Мерритта.

Синдром Касабаха–Мерритта (СКМ) – редкое и потенциально смертельное осложнение, характерное для гигантских сосудистых опухолей, таких как гемангиомы печени. СКМ обусловлен активацией внутрисосудистого свертывания и представляет собой коагулопатию потребления, сопровождающуюся тяжелой тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, удлинением протромбинового времени и развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Патогенез синдрома заключается в захвате и разрушении тромбоцитов и факторов свертывания крови в крупных сосудистых полостях гемангиом. Состояние прогрессирует быстро и может приводить к неконтролируемым кровотечениям, полиорганной недостаточности и в конечном итоге к летальному исходу при отсутствии своевременного лечения. Именно угрожающее жизни течение синдрома Касабаха–Мерритта является важнейшим основанием для экстренного рассмотрения трансплантации печени как единственного радикального метода лечения в случаях, когда консервативная и малоинвазивная терапия оказываются неэффективными [4, 5].

В литературе описаны единичные случаи агрессивного течения заболевания, требующего трансплантации печени [6].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К. в возрасте 35 лет, в 1999 году, стал отмечать увеличение живота. Спустя 2 года, в 2001 году, обратился за медицинской помощью, по данным МРТ органов брюшной полости в левой доле было выявлено кистозное образование с неровными контурами и перетяжками, размерами 125×80 мм, сдавливающее нижнюю полую и воротную вены. В V, VII сегментах определялись подобные образования размером 35×25 и 60×60 мм соответственно. С целью уточнения генеза кистозных образований была выполнена диагностическая лапароскопия: в левой доле – опухоль размером 15×15 см, мягкая, с выраженным сосудистым компонентом; в левой и правой долях печени по всей поверхности – очаги размером от 1,0 до 1,5 см, визуально напоминавшие гемангиомы. Был установлен диагноз «тотальный гемангиоматоз печени». Течение заболевания было бессимптомным до 2016 года. С 2017 года отмечались асцит, гепатоспленомегалия.

В октябре 2023 года пациент, в возрасте 59 лет, поступил в терапевтическое отделение НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова с жалобами на выраженную слабость, увеличение живота за счет напряженного асцита, боли в животе, отеки нижних конечностей, одышку при физических нагрузках. При физикальном обследовании обращали на себя внимание выраженная саркопения, множественные тофусы на пальцах обеих кистей и стоп, напряженный асцит – окружность живота 156 см; лабораторно выявлены признаки печеночной недостаточности (коагулопатия, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия), тромбоцитопении, холестаза, а также признаки повреждения почек. При КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы: печень с бугристыми контурами, значительно увеличена в размерах: верхне-нижний размер правой доли – 457 мм, левой доли – 218 мм, билобарно множественные гиперваскулярные участки лакунарного контрастирования и зоны гипоперфузии; признаки портальной гипертензии (диаметр воротной вены 14 мм, диаметр селезеночной вены 7,5 мм, расширенные вены пищевода и кардиального отдела желудка, спленомегалия, спленоренальный шунт), сдавления нижней полой вены в печеночном и подпеченочном сегментах (рис. 1).

Пациенту проведены сеансы лечебно-диагностического лапароцентеза с эвакуацией всего 45 л

асцитической жидкости светло-желтого цвета, с замещением альбумином. Проводилась холеретическая, гипоурикемическая, противовоспалительная, гастропротективная, гипоаммониемическая, диуретическая терапия. В связи с бесперспективностью проводимой консервативной терапии, неблагоприятным прогнозом заболевания пациенту была показана ортотопическая трансплантация печени. Пациент был внесен в лист ожидания донорского органа НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

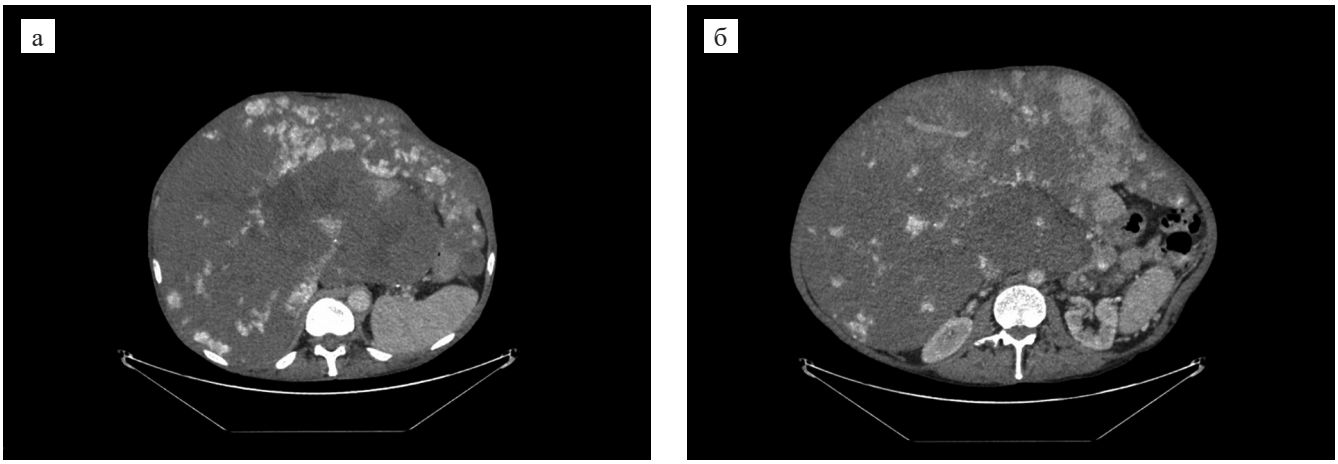


Рис. 1. Рентгеновская спиральная компьютерная томограмма органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием у пациента с диффузным гемангиоматозом печени и наличием гигантских гемангиом: а – аксиальный срез на уровне печени в артериальную фазу контрастирования: определяются множественные гиподенсные очаги в обеих долях печени, часть из которых (>5 см) имеет характерное периферическое узловое усиление; б – аксиальный срез на уровне печени в венозно-паренхиаматозную фазу контрастирования: визуализируется центрипетальное накопление контрастного препарата в гигантских гемангиомах

Fig. 1. Contrast-enhanced spiral computed tomography of the abdomen and retroperitoneal space in a patient with diffuse hepatic hemangiomatosis and giant hemangiomas: a – axial section at the liver level during the arterial phase of contrast enhancement: multiple hypodense foci are visible in both lobes of the liver, some of which (>5 cm) have characteristic peripheral nodular enhancement; б – axial section at the liver level during the venous-parenchymatous phase of contrast enhancement: centripetal accumulation of contrast agent in giant hemangiomas is visualized

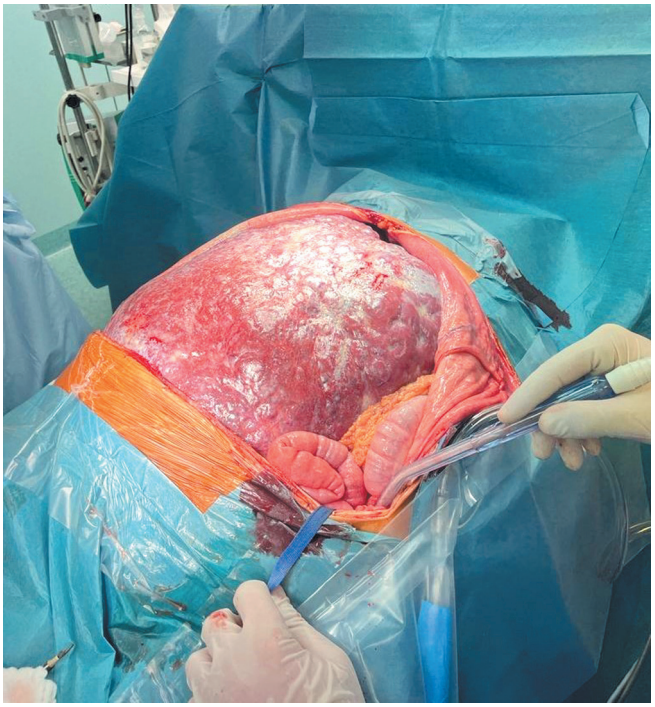
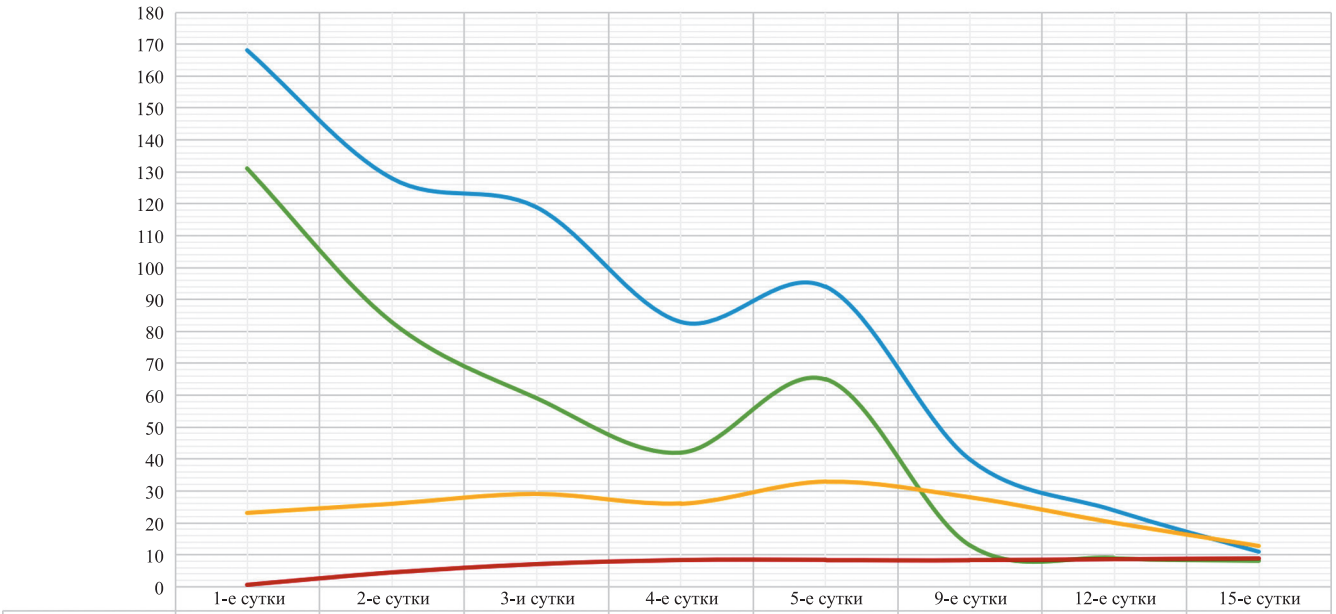


Рис. 2. Двуподреберная лапаротомия, дополненная верхнесрединным разрезом (доступ «Мерседес»)

Fig. 2. Subcostal laparotomy supplemented by a midline incision (Mercedes incision)

Описание хирургического вмешательства

В ноябре 2023 года пациенту была выполнена ортотопическая трансплантация печени. В связи с крупными размерами печени пациенту был выполнен не традиционный J-образный доступ, а двуподреберная лапаротомия, дополненная верхнесрединным разрезом – доступ «Мерседес» (рис. 2). В связи с высоким риском разрыва гемангиом и профузной кровопотери во время манипуляций при гепатэктомии с начала операции использовали аппарат для реинфузии аспирированной крови (аппарат Cell Saver). Несмотря на трудности при мобилизации печени, с целью минимизации гемодинамической нестабильности, а также снижения риска острого почечного поражения в послеоперационном периоде использовали кавасохраняющую (piggy back) гепатэктомию. Кавальная реконструкция осуществлена при помощи кава-кавального анастомоза «конец в бок» с устьями печеночных вен по Tzakis. Портальная и



	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	9-е сутки	12-е сутки	15-е сутки
АСТ, Ед/л	131	83	59	42	65	13	9	8,06
АЛТ, Ед/л	168	128	119	83	94	40	24	10,93
Bi, мкмоль/л	23	26	29	26	33	28	20	12,7
Конц. такр., нг/мл	0,54	4,36	7,05	8,3	8,36	8,36	8,51	8,88

Рис. 3. Динамика анализов в послеоперационном периоде. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; Bi – общий билирубин; Конц. такр. – концентрация такролимуса

Fig. 3. Dynamics of laboratory parameters in the postoperative period. АЛТ – alanine aminotransferase; АСТ – aspartate aminotransferase; Bi – total bilirubin; Конц. такр. – tacrolimus level

артериальная реваскуляризация были осуществлены путем последовательного формирования соответствующих анастомозов «конец в конец» с использованием стандартной «парашютной» техники, что профилактирует риск складывания или перегиба анастомозов. Билиарная реконструкция осуществлена путем формирования концевого билио-билиарного анастомоза нитью PDS 6/0. Время операции составило 7 часов, кровопотеря – 1600 мл, объем реинфузии – 400 мл, трансфузии эритроцитарной массы – 2 дозы.

Иммуносупрессивная терапия и послеоперационный период

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений (рис. 3). Пациент был выписан на 16-е сутки после трансплантации печени без каких-либо существенных послеоперационных осложнений. Иммуносупрессивный протокол включал такролимус пролонгированного действия и микофеноловую кислоту. Спустя год после трансплантации печени пациент чувствует себя хорошо, регулярно наблюдается в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Функция трансплантата печени удовлетворительная.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диффузный гемангиоматоз печени – редкое заболевание, характеризующееся замещением паренхимы печени сосудистыми образованиями в связи с наследственной геморрагической телеангиоэктазией. Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, также называемая болезнью Рандю–Ослера–Вебера, представляет собой системную фиброваскулярную дисплазию с аутосомно-доминантным наследованием. Наиболее частыми симптомами являются носовое кровотечение и кожно-слизистая телеангиоэктазия лица, кистей и полости рта. Также в литературе описано вовлечение кишечника, легких, центральной нервной системы и печени [3]. Сообщения о диффузном гемангиоматозе печени без каких-либо внепеченочных проявлений у взрослых единичны.

В представленном нами наблюдении, исходя из анамнеза и данных обследований, у пациента, вероятно, одновременно имели место два патологических процесса – диффузный гемангиоматоз печени и множественные кавернозные гемангиомы (гигантские очаговые образования). Косвенным подтверждением этому служат результаты МРТ брюшной полости 2001 года, когда были обнаружены крупные «кистозные» образования в левой доле (до 12,5 см) и в правой доле (в VII сегменте, до 6 см), превышающие 5 см и вызывающие компрессию магистральных сосудов. Эти образования можно трактовать как гигантские кавернозные гемангиомы печени. Дополнительно диагностическая лапароскопия тогда же выявила множество мелких гемангиом диаметром

до 1,5 см, что свидетельствует о сопутствующем диффузном гемангиоматозе. В последующие годы, по данным КТ с контрастным усилением, отдельные крупные гемангиомы явно не визуализировались, что, вероятно, связано с тем, что диффузное гемангиоматозное поражение не имеет четких границ и может создавать впечатление единого диффузного процесса, сливающегося с ранее выделявшимися крупными очагами [7].

Клинические проявления при сочетании гигантских гемангиом печени и диффузного гемангиоматоза обычно схожи и обусловлены эффектом сосудистой «эктазии» и масс-эффектом. Пациенты могут предъявлять жалобы на боли в животе; возможны осложнения в виде внутриопухолевых кровоизлияний, разрыва гемангиомы с внутрибрюшным кровотечением, а также развитие сердечной недостаточности за счет массивного артериовенозного шунтирования. Последнее возникает при патологическом сообщении между печеночной артерией и воротной веной, когда кровь из артерии под высоким давлением сбрасывается в систему воротной вены низкого давления [8]. Кроме того, сдавление гемангиоматозными массами печеночного сегмента НПВ может приводить к синдрому Бадда–Киари, а выраженный интраопухолевый коагулопатический процесс потребления – к синдрому Касабаха–Мерритта. Синдром Касабаха–Мерритта характеризуется триадой: тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и ДВС-синдромом на фоне гигантской сосудистой опухоли печени [4–6]. В нашем случае у пациента действительно наблюдался классический синдром Касабаха–Мерритта (тромбоцитопения, коагулопатия потребления) в сочетании с выраженным асцитом вследствие компрессии сосудов, что свидетельствует о тяжелом течении заболевания [4, 5].

Оптимальная тактика лечения диффузного гемангиоматоза печени окончательно не определена и зависит от объема сохранной паренхимы печени и выраженности симптомов. При отсутствии симптоматики даже крупные гемангиомы могут оставаться под наблюдением. Когда же появляются клинические проявления или осложнения, применяют активные методы лечения. Наиболее часто используемые хирургические подходы при локализованных гемангиомах – это резекция пораженного участка печени либо энуклеация опухоли. Для уменьшения размеров опухолевой массы и облегчения симптомов могут применяться малоинвазивные методы, такие как трансартериальная эмболизация или радиочастотная абляция. В отдельных случаях сообщается об успешном использовании лучевой терапии и препаратов, блокирующих сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (anti-VEGF-терапия). Однако при диффузном поражении печени эти подходы часто малоэффективны. Когда же опухолевая масса достигает гигантских размеров на фоне ограниченного объема функциональной паренхимы, выполнение резекции печени невозможно или сопряжено с неприемлемым риском. В такой ситуации единственным радикальным методом лечения может стать трансплантация печени [7, 9].

В описываемом случае диффузное сосудистое поражение печени с гигантскими гемангиомами привело к развитию жизнеугрожающих осложнений (портальная гипертензия, синдром нижней полой вены, синдром Касабаха–Мерритта), и пациенту потребовалась ортотопическая трансплантация печени. Данный случай демонстрирует, что при исключительных показаниях – тяжелом, угрожающем жизни течении доброкачественной сосудистой опухоли печени – трансплантация является оправданным решением. После пересадки печени у нашего пациента удалось добиться быстрого восстановления функции печени. Выписка больного уже на 16-е сутки после ОТП и благополучное состояние спустя год подтверждают высокую эффективность и безопасность трансплантации в подобной клинической ситуации.

Наш клинический случай демонстрирует успешное применение ортотопической трансплантации печени как метода лечения пациентов с диффузным гемангиоматозом печени с наличием гигантских гемангиом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузный гемангиоматоз печени, сочетающийся с гигантскими гемангиомами, – крайне редкое заболевание, способное приводить к тяжелым осложнениям, таким как синдром Бадда–Киари, выраженная портальная гипертензия и синдром Касабаха–Мерритта. В представленной работе описан успешный опыт ортотопической трансплантации печени у 59-летнего пациента с данной патологией. Этот клинический случай демонстрирует, что даже доброкачественные опухоли печени могут протекать агрессивно и требовать трансплантации как единственного спасительного лечения. Ортотопическая трансплантация печени может рассматриваться как эффективный и безопасный метод лечения в тех редких ситуациях, когда другие методы терапии невозможны или безуспешны.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Leon M, Chavez L, Surani S*. Hepatic hemangioma: What internists need to know. *World J Gastroenterol*. 2020 Jan 7; 26 (1): 11–20. doi: 10.3748/wjg.v26.i1.11.
2. *Jhaveri KS, Vlachou PA, Guindi M, Fischer S, Khalili K, Cleary SP, Ayyappan AP.* Association of hepatic hemangiomatosis with giant cavernous hemangioma in the adult population: prevalence, imaging appearance, and relevance. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Apr; 196 (4): 809–815. doi: 10.2214/AJR.09.4143.
3. *Chalh O, Billah NM, Nassar I*. Diffuse Hepatic Hemangiomatosis with Giant Cavernous Hemangioma in an Adult. *J Belg Soc Radiol*. 2022 Apr 25; 106 (1): 17. doi: 10.5334/jbsr.2806.
4. *Liu X, Yang Z, Tan H, Xu L, Sun Y, Si S et al.* Giant liver hemangioma with adult Kasabach–Merritt syndrome: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug; 96 (31): e7688. doi: 10.1097/MD.0000000000007688.
5. *Zhao Y, Legan CE.* Liver transplantation for giant hemangioma complicated by Kasabach–Merritt syndrome: a case report and literature review. *Am J Case Rep*. 2022 May 23; 23: e936042. doi: 10.12659/AJCR.936042.
6. *Casella J, Lemos Gottgroy C, Rocha Maia C, Pedreira Tavares de Mello F, Teixeira Basto S, Tavares de Souza CC, de Souza Martins Fernandes E*. Orthotopic Liver Transplantation in Giant Hepatic Hemangioma: A Case Report and Literature Review. *Open J Organ Transplant Surg*. 2013; 3 (3): 47–49. doi: 10.4236/ojots.2013.33009.
7. *Lee JH, Yoon CJ, Kim YH, Han HS, Cho JY, Kim H et al*. Living-donor liver transplantation for giant hepatic hemangioma with diffuse hemangiomatosis in an adult: a case report. *Clin Mol Hepatol*. 2018 Jun; 24 (2): 163–168. doi: 10.3350/cmh.2017.0002.
8. *Makamure J, Zhao D, Liu Y, Wang Y, Zheng C, Liang B*. Hepatic hemangioma with arterioportal shunt: prevalence and lesion characteristics based on DSA, CT and MR imaging. *Eur J Radiol*. 2019 Dec; 121: 108715. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108715.
9. *Prodromidou A, Machairas N, Garoufalia Z, Kostakis ID, Tsaparas P, Paspala A et al.* Liver transplantation for giant hepatic hemangioma: a systematic review. *Transplant Proc*. 2019 Mar; 51 (2): 440–442. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.018.

Статья поступила в редакцию 26.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 26.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-23-36

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ: ДАННЫЕ ЛОКАЛЬНОГО НАУЧНОГО РЕГИСТРА ТРАНСПЛАНТАЦИЙ

С.Э. Восканян, А.И. Сушков, В.С. Рудаков, В.Е. Сюткин, А.Ю. Веселкова, М.В. Попов, Е.В. Найденов, И.Ю. Колышев, А.И. Артемьев

ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Ежегодное увеличение количества трансплантаций в России и расширение когорты реципиентов печени определяют актуальность проведения масштабных исследований реальной клинической практики назначения и управления иммуносупрессивной терапией. **Цель:** изучить структуру поддерживающей иммуносупрессивной терапии в различные сроки после трансплантации печени, эволюцию подходов к выбору ее стартовых схем в 2010–2024 гг. **Материалы и методы.** В одноцентровое, ретроспективное, регистровое исследование включены сведения о 568 трансплантациях печени от родственных (72%) и посмертных (28%) доноров, выполненных последовательно в период с 2010-го по 2024 г. Состав иммуносупрессивной терапии определяли в шести временных точках: на момент выписки, через 1, 3, 5, 7 и 10 лет после пересадки. **Результаты.** При выписке, через год, пять и десять лет после трансплантации печени частота назначения ингибиторов кальциневрина (CNI) составляла 99, 96, 94 и 90%, глюкокортикостероидов (St): 51, 17, 10 и 14%, ингибиторов пролиферативного сигнала (mTOR): 13, 17, 14 и 14%, антиметаболитов (A/M): 6, 7, 7 и 14% соответственно. На сроках от года до 10 лет монотерапию CNI получали в среднем 70% пациентов, CNI + St – 7%, CNI + A/M ± St – 8%, CNI + mTOR ± St – 8%, mTOR ± St – 7%. При выписке и через 5 лет после трансплантации схемы с mTOR чаще использовались у пациентов, оперированных по поводу опухолей печени (48 и 57%), с A/M – у пациентов с иммунными заболеваниями (22 и 18%), монотерапия CNI – у пациентов с вирусной этиологией цирроза (52 и 89%). Режимы иммуносупрессии изменялись с частотой от 9% (в интервале 5–7 лет) до 49% (в интервале от выписки до 1 года). В 2010–2024 гг. наиболее значимыми изменениями в выборе стартовой иммуносупрессии стали переход с такролимуса немедленного высвобождения на пролонгированную форму препарата, увеличение частоты назначения микофенолатов и mTOR: с 2 и 4% в 2010–2015 гг. до 9 и 21% в 2019–2024 гг. соответственно. **Заключение.** Этиология заболевания продолжает оставаться ведущим фактором, определяющим стратегию поддерживающей иммуносупрессии. Высокая доля использования монотерапии на сроках от 1 года до 10 лет является предпосылкой для инициации клинических исследований безопасности и эффективности минимизации/отмены иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия, такролимус, циклоспорин, глюкокортикостероиды, микофеноловая кислота, азатиоприн, эверолимус.

Для корреспонденции: Сушков Александр Игоревич. Адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23. Тел. (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Corresponding author: Alexander Sushkov. Address: 23, Marshala Novikova str., Moscow, 123098, Russian Federation. Phone: (916) 177-89-24. E-mail: sushkov.transpl@gmail.com

MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSION AFTER LIVER TRANSPLANTATION: DATA FROM A LOCAL TRANSPLANT REGISTRY

S.E. Voskanyan, A.I. Sushkov, V.S. Rudakov, V.E. Syutkin, A.Yu. Veselkova, M.V. Popov, E.V. Naydenov, I.Yu. Kolyshev, A.I. Artemiev

Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

The steady annual increase in the number of liver transplants (LT) in Russia, together with the expansion of the liver recipient population, underscores the need for large-scale studies on the actual clinical practice of prescribing and managing immunosuppressive therapy. **Objective:** to analyze the structure of maintenance immunosuppressive therapy (MIT) at various time points after liver transplantation and to assess the evolution of approaches to selecting initial immunosuppressive regimens between 2010 and 2024. **Materials and methods.** This single-center, retrospective registry study included data from 568 consecutive LT performed between 2010 and 2024, using grafts from living-related (72%) and deceased (28%) donors. The MIT composition was evaluated at six time points: at hospital discharge and at 1, 3, 5, 7, and 10 years after transplantation. **Results.** At hospital discharge and at 1, 5, and 10 years after LT, calcineurin inhibitors (CNIs) were prescribed in 99%, 96%, 94%, and 90% of patients, respectively. The use of glucocorticoids (St) decreased over time, accounting for 51%, 17%, 10%, and 14%, respectively. Proliferation signal inhibitors (mTOR inhibitors) were prescribed in 13%, 17%, 14%, and 14% of cases, while antimetabolites (A/M) were used in 6%, 7%, 7%, and 14% of patients, respectively. At intervals ranging from one to ten years after transplantation, CNI monotherapy was used in approximately 70% of recipients. Combination regimens included CNI + St in 7%, CNI + A/M ± St in 8%, CNI + mTOR ± St in 8%, and mTOR ± St in 7% of patients. At discharge and at 5 years after transplantation, mTOR-based regimens were more commonly prescribed in patients who underwent surgery for liver tumors (48% and 57%, respectively), A/M-based regimens in patients with immune-mediated liver diseases (22% and 18%), and CNI monotherapy in recipients with viral cirrhosis (52% and 89%). Immunosuppression regimens changed with a frequency ranging from 9% (in the 5–7 year interval) to 49% (in the interval from discharge to 1 year). Over the period from 2010 to 2024, the most notable trends in initial immunosuppression included a shift from immediate-release to prolonged-release tacrolimus, as well as increased use of mycophenolates and mTOR inhibitors, rising from 2% and 4% in 2010–2015 to 9% and 21% in 2019–2024, respectively. **Conclusion**. The underlying etiology of the disease remains the primary determinant in selecting MIT. The high prevalence of CNI monotherapy from 1 to 10 years post-transplant provides a strong rationale for initiating clinical trials to evaluate the safety and efficacy of minimizing or discontinuing immunosuppressive therapy in liver transplant recipients.

Keywords: liver transplantation, immunosuppressive therapy, tacrolimus, cyclosporine, glucocorticoids, mycophenolic acid, azathioprine, everolimus.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних 20 лет количество ежегодно выполняемых в России трансплантаций печени увеличивается. Так, если в 2004 году было проведено всего 33 операции, то в 2023 году – уже 829. Рост трансплантационной активности закономерно сопровождается расширением популяции пациентов, живущих с пересаженной печенью. По оценкам Российского трансплантологического общества за десятилетие с 2013-го по 2023 г., их число выросло в 4 раза: с 1150 до 4644 человек [1]. На этом фоне все большее значение приобретают вопросы доступности и качества амбулаторного сопровождения реципиентов, ключевой и одновременно специфической задачей которого является управление поддерживающей иммуносупрессивной терапией.

Многоцентровые исследования, обобщающие опыт и актуальные подходы к проведению медикаментозной иммуносупрессии, в России пока не проводились. В работах последних лет внимание авторов, как правило, сосредоточено либо на раннем послеоперационном периоде, либо на анализе отдельных групп реципиентов. Результаты исследований, опубликованные более 10 лет назад, часто получены на небольших когортах пациентов с относительно непродолжительными сроками послеоперационного наблюдения и с течением времени все меньше отражают реальную клиническую практику.

В настоящем сообщении представлен анализ данных о составе и изменениях поддерживающей иммуносупрессивной терапии в интервале от выписки до 10 лет после трансплантации печени, прослежена эволюция подходов к выбору стартовых схем на протяжении 15 лет функционирования программы в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные для анализа получены из Локального научного регистра трансплантаций Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В период с 26 мая 2010-го по 31 декабря 2024 г. последовательно выполнено 568 трансплантаций печени: 411 (72%) – от родственных и 157 (28%) – от посмертных доноров со смертью головного мозга с сохраненным кровообращением на момент изъятия. Оперировано 549 пациентов: 277 (49%) мужчин и 291 (51%) женщина. Возраст реципиентов на момент трансплантации составлял от 18 до 72 лет (медиана (Me) – 45; интерквартильный размах (ИКР): 37–54). Предоперационная оценка по MELD-Na варьировала от 6 до 42 баллов (медиана – 16; ИКР: 13–21). Классу А по шкале Child–Pugh соответствовали 69 (12%), классу В – 280 (49%), классу С – 184 (33%) наблюдений. В 35 (6%) случаях оценка была не применима. Наиболее частыми показаниями к трансплантациям были: цирроз печени (ЦП) вирусной этиологии (n = 202; 36%), опухоли печени (n = 96; 17%), в том числе 87 (15%) случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ЦП в исходе холестатических заболеваний (n = 86; 15%), нерезектабельный альвеококкоз печени (n = 49; 9%) и ЦП неясной этиологии (n = 43; 8%). Медиана продолжительности статической холодовой консервации при трансплантации от родственных доноров составила 0,6 ч (ИКР: 0,5–0,7), вторичной тепловой ишемии – 25 мин (ИКР: 21–35); при трансплантации от посмертных доноров: 8,6 ч (ИКР: 7,4–10,0) и 42 мин (ИКР: 34; 50) соответственно.

На различных сроках после первичной пересадки 22 пациента перенесли одну, а одна больная – две ретрансплантации. В 4 случаях первичные трансплантации были проведены в других клиниках, всего выполнено 24 ретрансплантации.

Моментом утраты трансплантата считали день ретрансплантации или смерти реципиента. Остальные наблюдения цензурировались на дату последнего контакта с врачами Центра хирургии и трансплантологии, когда было достоверно известно, что реципиент жив, пересаженная печень функционирует. По состоянию на 1 марта 2025 года было известно об утрате 159 (28%) из 568 пересаженных органов, в том числе 8 (1,4%) – на сроках более 10 лет после трансплантации. Выживаемость реципиентов через 1 год, 3 года, 5 лет, 7 лет и 10 лет составляла 85% (82–88%)[1], 80 (76–83%), 76% (72–80%), 70% (65–75%) и 64% (57–71%), трансплантатов – 83% (80–86%), 77% (73–81%), 73% (69–77%), 67% (62–72%) и 61% (54–67%) соответственно.

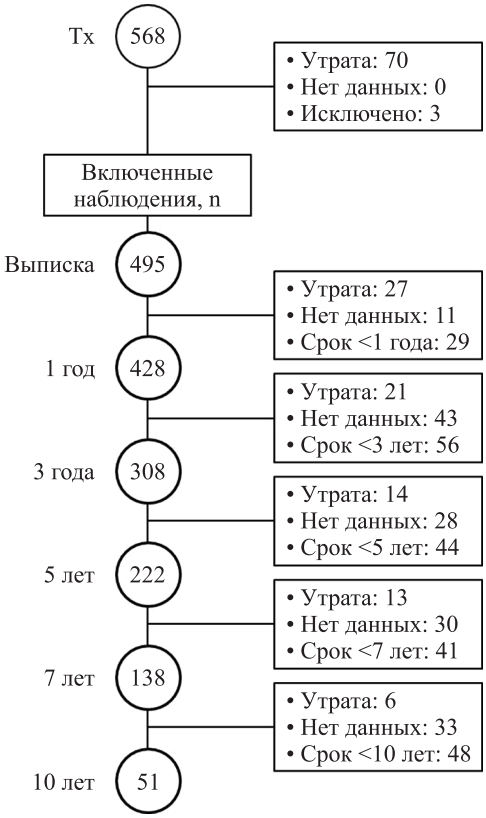


Рис. 1. Наблюдения, включенные в анализ, их распределение в зависимости от исходов и сроков после трансплантации печени. Tx – трансплантация печени

Fig. 1. Study flowchart – distribution of cases by outcomes and time periods after liver transplantation (Tx)

Состав поддерживающей иммуносупрессивной терапии (ИСТ) на момент выписки из стационара (в среднем через 4 недели после операции), через 1 год, 3 года, 5 лет, 7 лет и 10 лет после трансплантации оценивался для пациентов, включенных в анализ, количество которых в каждой временной точке принималось за 100% (рис. 1). Повторные пересадки учитывались как отдельные наблюдения. Из расчетов исключены 3 случая. В двух из них пациенты были выписаны без иммуносупрессии, отмененной в раннем послеоперационном периоде из-за сепсиса. В обоих наблюдениях летальные исходы наступили в течение первого года после трансплантации. Еще один пациент спустя 3 года после операции самостоятельно прекратил монотерапию такролимусом, был жив на сроках 5 и 7 лет после пересадки, а далее был потерян из-под наблюдения.

Варианты ИСТ определяли исходя из входящих в схему терапии групп иммунодепрессантов:

– **ингибиторы кальциневрина (CNI)**: циклоспорин А (CyA), такролимус (Tac), в том числе не-

[1] Здесь и далее приведена точечная оценка выживаемости и 95% доверительный интервал.

медленного (ir-Tac) и пролонгированного (pr-Tac) высвобождения;
- **антиметаболиты (A/M)**: микофенолата мофетил (MMF), микофеноловая кислота (MPA), азатиоприн;
- **ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR)**: эверолимус, сиролимус;
- **глюкокортикостероиды (St)**: преднизолон, метилпреднизолон.

Индукционная и стартовая поддерживающая иммуносупрессия

Во всех случаях для индукции иммуносупрессии использовали базиликсимаб: 20 мг интраоперационно и 20 мг на четвертый день после операции. Дополнительно перед реперфузией трансплантата вводили метилпреднизолон из расчета 10 мг/кг. Далее, начиная с первых суток после операции, внутривенно один раз в день в снижающихся дозах: 500 мг → 250 мг → 125 мг → 60 мг – если интраоперационно вводилось 750–1000 мг, или 250 мг → 125 мг → 60 мг – при интраоперационном введении 500 мг. С 4–5-го дня пациентов переводили на пероральный прием метилпреднизолона (преднизолона) в стартовой дозе 16 (20) мг/сут с последующим снижением до 4 (5) мг/сут или полной отменой к исходу 4-й послеоперационной недели.

Такролимус назначался с 3-го дня в фиксированной дозе 1 мг, которая далее корректировалась до достижения целевых значений концентрации в крови 8–10 нг/мл.

Если в состав стартовой поддерживающей иммуносупрессии включался эверолимус, то препарат назначали на 10–12-й день в дозе 3 мг/сут с последующим ее изменением для достижения целевой концентрации в крови 3–8 нг/мл. При этом диапазон целевых концентраций такролимуса составлял 3–5 нг/мл.

Антиметаболиты (в ранние сроки – только микофенолаты) добавляли к схеме CNI + St на 10–12-й день в дозе 720 мг/сут (MPA) или 1000 мг/сут (MMF).

Статистическая обработка данных

Количественные параметры описывали медианой, интерквартильным размахом, а также указывали минимальное и максимальное значения. Для качественных признаков приводили абсолютные и относительные частоты, выраженные в процентах. Оценку статистической значимости различий между двумя независимыми группами по качественным признакам проводили с помощью критерия Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты проводили с использованием пакета статистических программ Jamovi версия 2.3.21.0 (Jamovi project, Австралия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия в различные сроки после трансплантации печени

Частота назначения различных групп иммунодепрессантов менялась в зависимости от сроков после трансплантации печени (рис. 2). Наиболее часто использовались ингибиторы кальциневрина. На момент выписки CNI получал 491 (99%) реципиент, в том числе циклоспорин А – 24 (5%), ir-Tac – 174

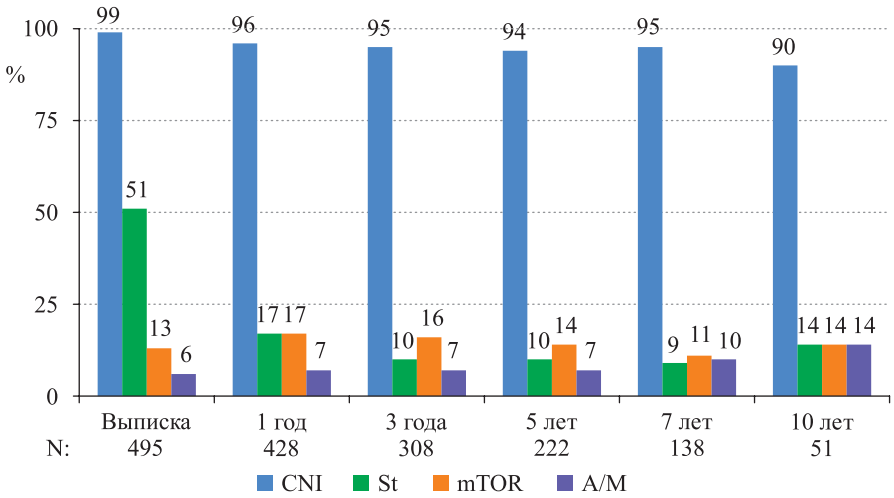


Рис. 2. Частота использования отдельных групп иммунодепрессантов после трансплантации печени. CNI – ингибиторы кальциневрина; St – глюкокортикостероиды; mTOR – ингибиторы пролиферативного сигнала; A/M – антиметаболиты

Fig. 2. Immunosuppressants used post-liver transplant. CNI – calcineurin inhibitors; St – glucocorticoids; mTOR – mTOR inhibitors; A/M – antimetabolites

(35%), pr-Tac – 293 (59%) пациента. В интервале от 1 года до 7 лет частота использования CNI составляла 94–96%, а к 10 годам после трансплантации снижалась до 90%.

На момент завершения стационарного этапа лечения глюкокортикостероиды в комбинации с другими иммунодепрессантами входили в схемы поддерживающей иммуносупрессии в 253 (51%) наблюдениях. К исходу первого года после пересадки частота использования St снижалась до 17%, в интервале от 3 до 7 лет составляла 9–10%, к 10 годам увеличивалась до 14%. Частота назначения ингибиторов пролиферативного сигнала значимым образом не зависела от сроков после трансплантации и находилась в пределах от 13 до 17%. При этом наиболее часто (16–17%) mTOR использовались на сроках 1–3 года. Антиметаболиты назначались реже всего в интервале от выписки до 5 лет с частотой 6–7%. Однако через 7 и 10 лет после трансплантации A/M получали уже 10 и 14% пациентов соответственно.

Всего было использовано восемь различных комбинаций препаратов: CNI, CNI + St, CNI + A/M, CNI + A/M + St, CNI + mTOR, CNI + mTOR + St, mTOR, mTOR + St. Структура поддерживающей ИСТ в зависимости от количества компонентов, входивших в схемы терапии, представлена на рис. 3, а, а на рис. 3, б, приведены частоты назначения отдельных схем иммуносупрессии, при этом схемы CNI + A/M и CNI + A/M + St объединены в CNI + A/M ± St, CNI + mTOR и CNI + mTOR + St в CNI + mTOR ± St.

Ключевой тенденцией первых трех лет после трансплантации являлось сокращение частоты использования двух- и трехкомпонентных схем: с 52 до 19% и с 9 до 5% соответственно. Одновременно увеличивалась доля пациентов, получавших монотерапию CNI или существенно реже – mTOR: с 39 до 76%.

В период от выписки до третьего года после трансплантации медианные значения концентрации такролимуса в крови постепенно снижались: с 7,6 до 6,1 нг/мл, а начиная с пятого года стабилизировались на уровне 5,6–5,8 нг/мл. Включение в состав поддерживающей иммуносупрессии дополнительных компонентов – A/M, mTOR и/или St – значимо не отражалось на концентрации Tac (рис. 4).

На момент выписки концентрацию такролимуса в диапазоне 6–10 нг/мл имели 92 (50%) пациента, находившихся на монотерапии, и 78 (45%), получавших двух- или трехкомпонентные схемы; выше – 44 (24%) и 69 (26%), ниже – 49 (26%) и 78 (29%) соответственно. На сроках от года до 10 лет концентрация Tac, превышающая 6 нг/мл, регистрировалась в среднем у 23% пациентов на монотерапии (рис. 5, а) и у 20%, получавших комбинированную ИСТ (рис. 5, б).

В различные сроки после выписки смена режимов поддерживающей ИСТ проводилась с частотой от 9 до 49% (табл.). Для этого суммарно проведено 288 отмен и 130 добавлений иммунодепрессантов различных групп: чаще всего отменялись глюкокортикостероиды (n = 201; 48%), а добавлялся mTOR-ингибитор эверолимус (n = 54; 13%).

Индивидуальные траектории поддерживающей иммуносупрессии для всех пациентов, включенных в анализ, представлены на рис. 6.

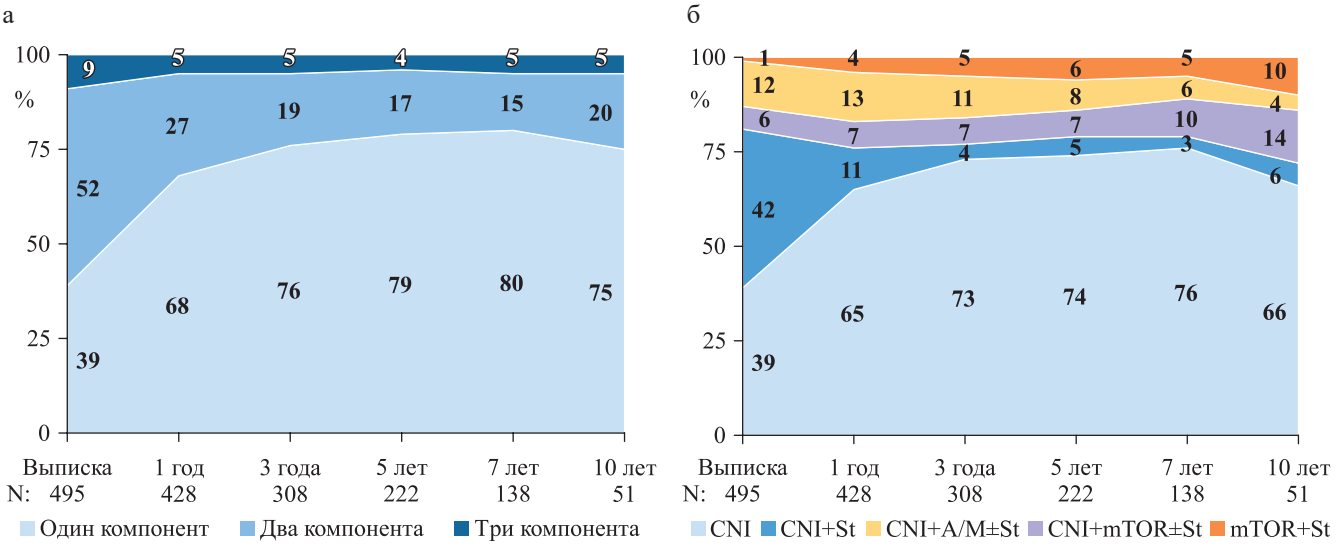


Рис. 3. Структура поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации печени: а – количество компонентов; б – схемы терапии. CNI – ингибиторы кальциневрина; St – глюкокортикостероиды; mTOR – ингибиторы пролиферативного сигнала; A/M – антиметаболиты

Fig. 3. Structure of maintenance immunosuppression after liver transplantation: a – number of agents; б – treatment regimens. CNI – calcineurin inhibitors, St – glucocorticoids; mTOR – mTOR inhibitors; A/M – antimetabolites

Этиология болезни печени, приведшей к необходимости в пересадке, являлась ключевым фактором, определяющим стратегию поддерживающей ИСТ. Монотерапия такролимусом была приоритетной схемой лечения пациентов с ЦП вирусной этиологии (рис. 7, а): на момент выписки ее получали более половины, а спустя год после операции – в среднем 80% реципиентов. Аналогичный подход использовался при трансплантациях по поводу нерезектабельного альвеококкоза, ЦП неясной этиологии, алкогольного цирроза, болезни Вильсона других заболеваний (рис. 7, г). На всех сроках после пересадки схемы с эверолимусом чаще всего назначались пациентам, оперированным по поводу ГЦК и других опухолей печени. Также в этой группе максимальной была доля пациентов, не получавших CNI

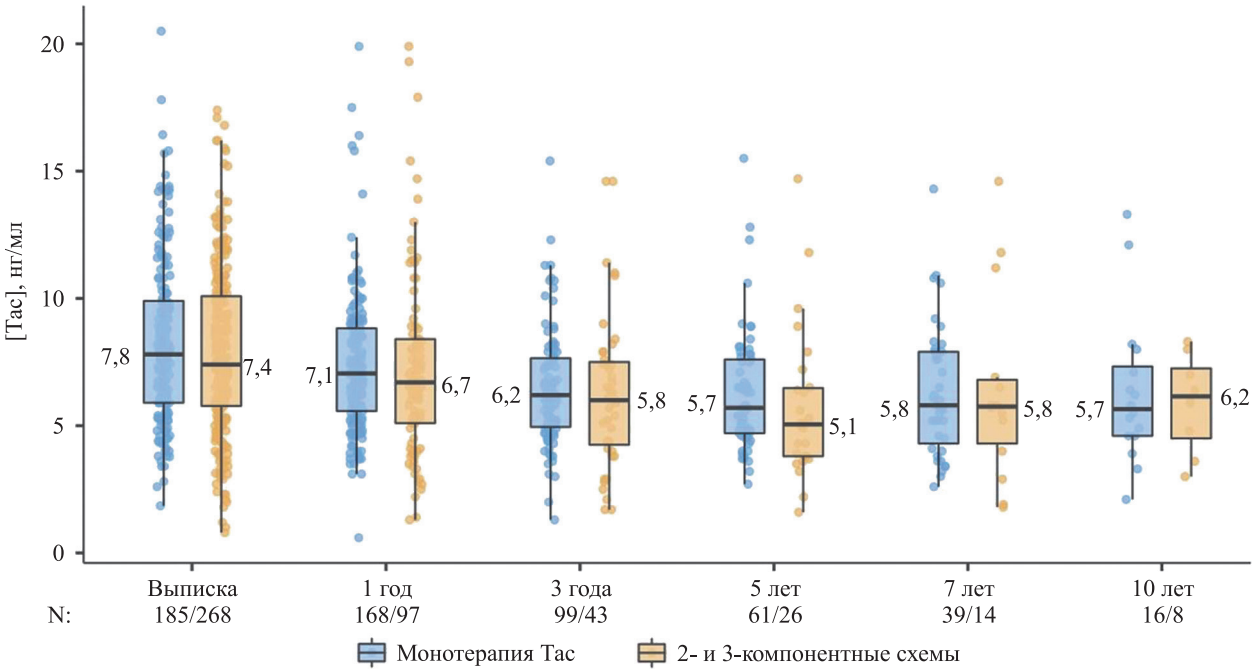


Рис. 4. Концентрация такролимуса в зависимости от состава поддерживающей иммуносупрессивной терапии и сроков после трансплантации печени

Fig. 4. Tacrolimus trough levels on monotherapy (blue) and double-/triple-drug (yellow) immunosuppression

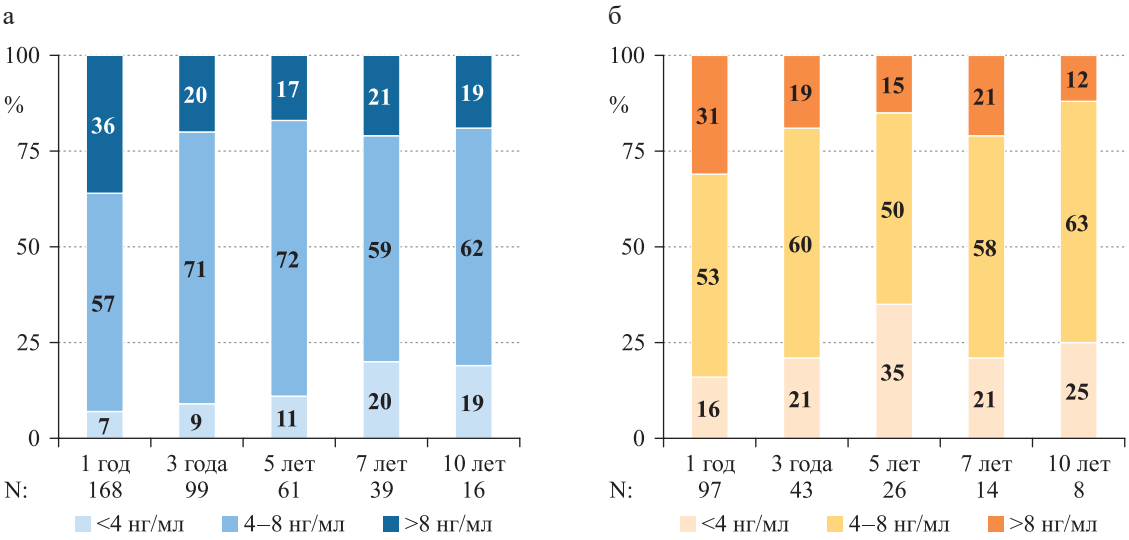


Рис. 5. Реципиенты печени, имеющие концентрацию такролимуса в пределах, выше и ниже целевого диапазона: а – монотерапия; б – двух- и трехкомпонентные схемы

Fig. 5. Liver recipients with tacrolimus trough levels within, above and below the target range (4–8 ng/mL): a – monotherapy; б – double- and triple-drug regimens

(рис. 7, б). В каждой из рассмотренных временных точек в среднем у 20% пациентов с заболеваниями печени иммунной этиологии (аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) в состав ИСТ входили антиметаболиты. При этом частота использования монотерапии CNI в этой группе возрастала в течение первых трех лет с 28 до 60%, а далее стабилизировалась на среднем уровне в 55% (рис. 7, в).

Эволюция подходов к выбору стартовой поддерживающей иммуносупрессивной терапии

На протяжении 15 лет функционирования программы структура показаний к трансплантациям

Таблица

Изменения поддерживающей иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени

Changes in maintenance immunosuppressive therapy after liver transplantation

Параметр		Выписка – 1 год	1 год – 3 года	3 года – 5 лет	5 – 7 лет	7 – 10 лет
Количество схем ИС, доступных для изменения, n		428	308	222	138	51
Количество измененных схем ИС, n (%)		209 (49)	70 (23)	33 (15)	13 (9)	11 (22)
Количество добавлений и отмен, n (%)		237	90	53	17	21
CNI	*добавление*	1 (<1)	–	–	–	1 (5)
	отмена	16 (7)	8 (9)	13 (25)	2 (12)	5 (24)
A/M	*добавление*	9 (4)	11 (12)	4 (8)	3 (18)	3 (14)
	отмена	6 (2)	9 (10)	5 (9)	2 (12)	–
mTOR	*добавление*	26 (11)	13 (14)	7 (13)	4 (23)	4 (19)
	отмена	6 (2)	5 (6)	7 (13)	1 (5)	2 (9)
St	*добавление*	13 (6)	11 (12)	12 (23)	3 (18)	5 (24)
	отмена	160 (68)	33 (37)	5 (9)	2 (12)	1 (5)

Примечание. CNI – ингибиторы кальциневрина; St – глюкокортикостероиды; mTOR – ингибиторы пролиферативного сигнала; A/M – антиметаболиты.

Note. CNI – calcineurin inhibitors; St – glucocorticoids; mTOR – mTOR inhibitors; A/M – antimetabolites.

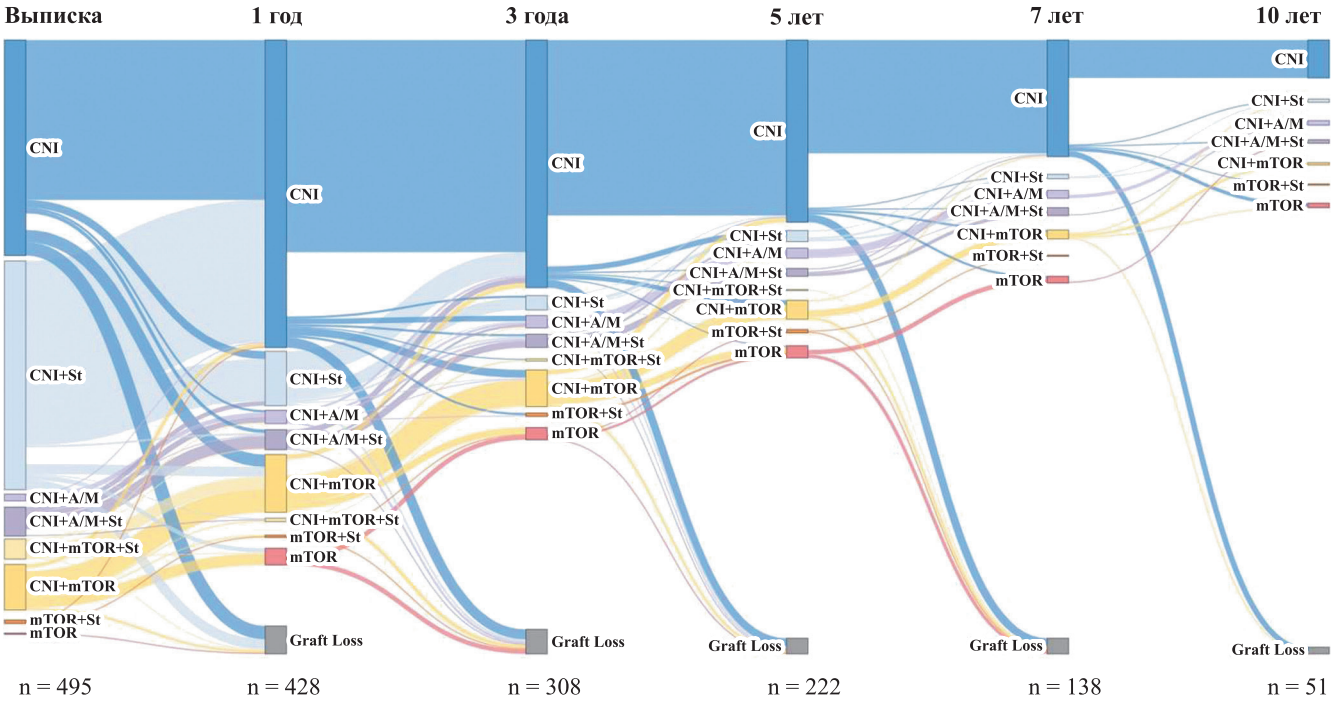


Рис. 6. Индивидуальные траектории поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации печени. Graft Loss – утрата трансплантата

Fig. 6. Individual trajectories of maintenance immunosuppression after liver transplantation

менялась (рис. 8). Так, в 2019 году наметился и сохраняется по настоящее время тренд на уменьшение доли пациентов с ЦП вирусной этиологии без ГЦК с одновременным ростом количества пересадок, выполняемых по поводу опухолей печени. Кроме того, в последние годы больше операций стало проводиться пациентам с алкогольным циррозом, а число трансплантаций по поводу холестатических заболеваний сократилось.

При сравнении двух периодов выполнения трансплантаций, сопоставимых как по продолжительности, так и по количеству операций, с течением времени отмечался в среднем двукратный, статистически значимый рост доли пациентов старше 60 лет, имеющих сахарный диабет и артериальную гипертензию (рис. 9).

Также несколько увеличилось количество реципиентов с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м^2) и сниженной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2).

Указанные тенденции в совокупности с накоплением собственного опыта, а также результаты крупных международных исследований и обновляющиеся клинические рекомендации оказывали влияние на подходы к выбору поддерживающей иммуносупрессии. В течение первых 5 лет функционирования программы преобладающим был двухкомпонентный режим CNI + St, на монотерапии CNI выписывалось чуть более четверти пациентов, а трехкомпонентные комбинации использовались редко (рис. 10). В 2016–2018 гг. по сравнению с предшествующим трехлет-

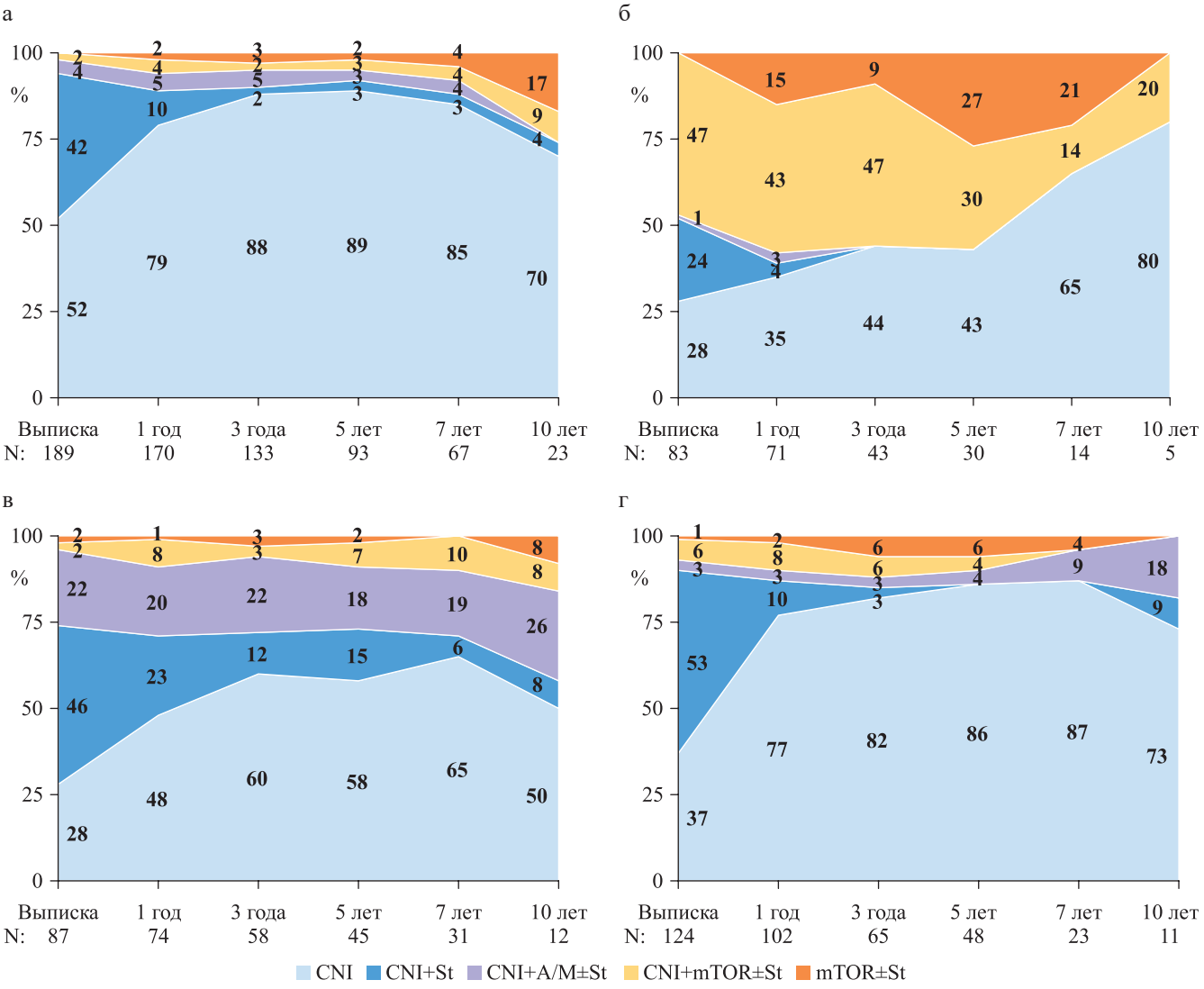


Рис. 7. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия после трансплантации печени по поводу: а – цирроза вирусной этиологии; б – опухолей; в – цирроза в исходе иммунных заболеваний (АИГ, ПБХ, ПСХ); г – паразитарных поражений, цирроза неясной этиологии, алкогольного цирроза, болезни Вильсона и других заболеваний

Fig. 7. Maintenance immunosuppressive therapy after liver transplantation for a – viral cirrhosis; б – tumors; в – immune-mediated cirrhosis (AIG, PBC, PSC); г – parasitic liver disease, cryptogenic and alcoholic cirrhosis, Wilson's disease, and other etiologies

ним периодом доля пациентов, получавших монотерапию, увеличилась в 2 раза и была максимальной (55%) за весь период наблюдения. Впоследствии частота ее назначения сократилась в среднем до 40%, а увеличение доли пациентов, получавших двух- и трехкомпонентные схемы, произошло в основном за счет все более частого использования схем с эверолимусом: CNI + mTOR и CNI + mTOR + St у пациентов, оперированных по поводу ГЦК.

Наиболее значимым изменением в выборе иммунодепрессантов, входящих в стартовые схемы, стал переход от такролимуса немедленного высвобожде-

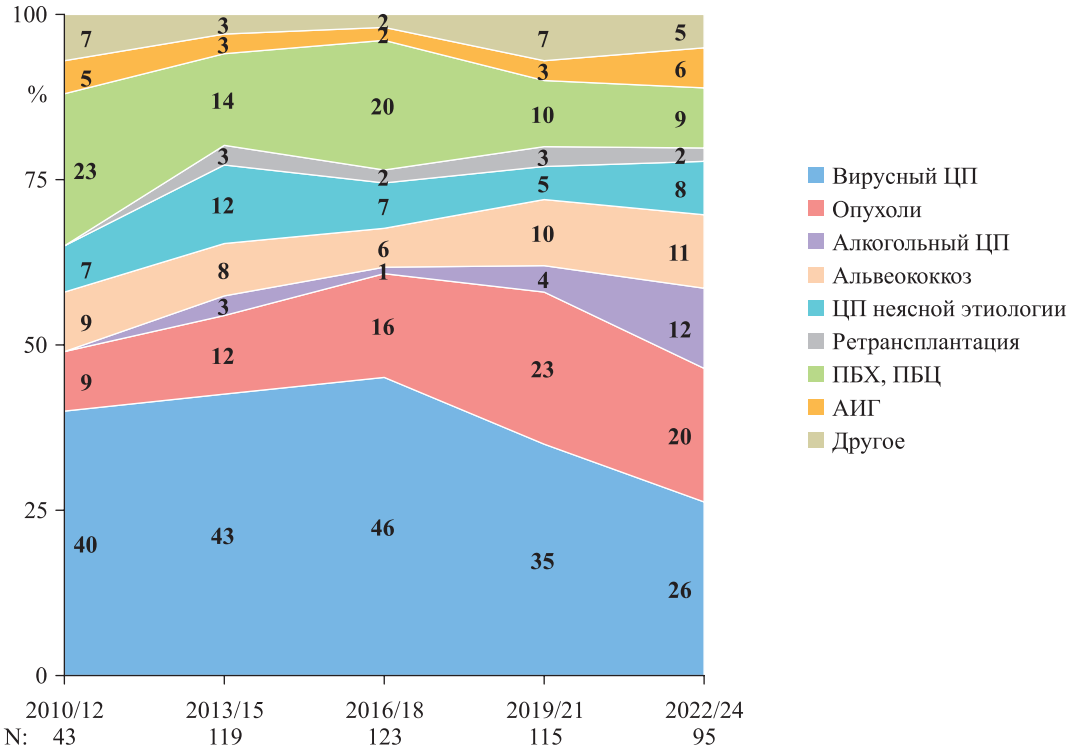


Рис. 8. Изменения в структуре показаний к трансплантации печени в период с 2010-го по 2024 г. (выписанные пациенты, n = 495). ЦП – цирроз печени; ПБХ – первичный билиарный холангит; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит

Fig. 8. Changes in the structure of indications for liver transplantation between 2010 and 2024 (discharged patients, n = 495). ЦП – liver cirrhosis; ПБХ – primary biliary cholangitis; ПСХ – primary sclerosing cholangitis; АИГ – autoimmune hepatitis

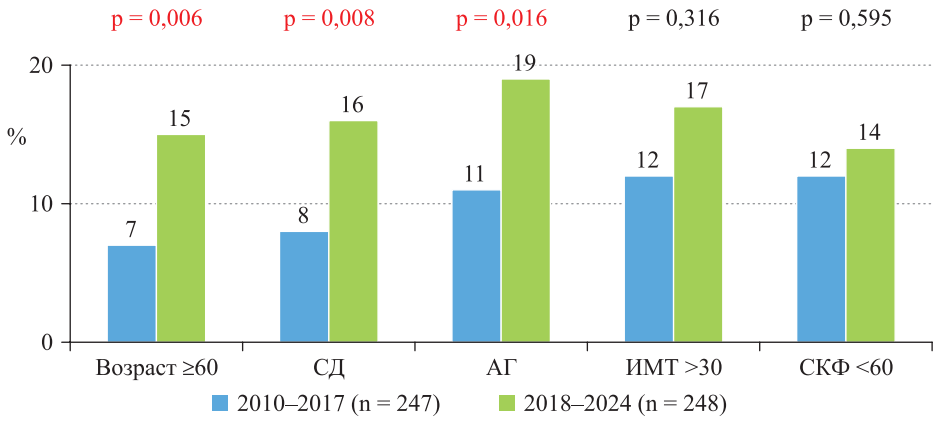


Рис. 9. Доли реципиентов печени, которые на момент выписки в 2010–2017 гг. и в 2018–2024 гг. были старше 60 лет, имели сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), ожирение – индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 и нарушение функции почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/м^2

Fig. 9. Proportion of liver recipients at discharge in 2010–2017 (blue) and 2018–2024 (green) with the following characteristics: over 60 years of age, diabetes mellitus (СД), hypertension (АГ), obesity (body mass index (ИМТ) >30 kg/m^2), and impaired renal function (glomerular filtration rate (СКФ) <60 ml/min/m^2)

ния (ir-Tac) к его пролонгированной форме (pr-Tac). Циклоспорин А (СуА) занял нишу «резервного» ингибитора кальциневрина, конверсия на который в последние годы осуществлялась исключительно при развитии серьезных нежелательных явлений (преимущественно неврологических) на фоне приема такролимуса. Частота использования глюкокортикостероидов на момент выписки менялась от $^{3}/_{4}$ в первые годы реализации программы до $^{1}/_{3}$ в 2016–2018 гг. со стабилизацией на уровне 50% к настоящему времени (рис. 11). При этом стратегия ранней (в течение 3 месяцев) отмены гормонов у пациентов

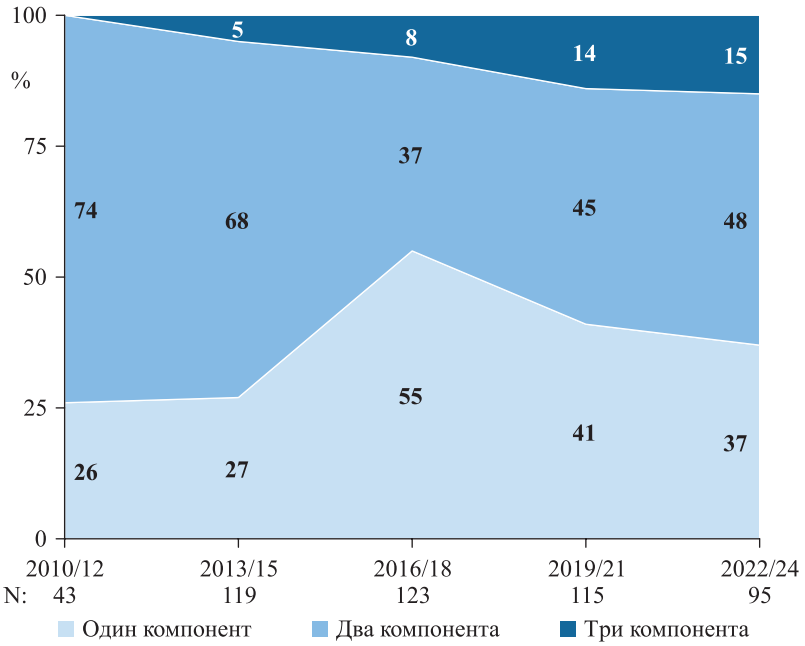


Рис. 10. Одно- двух- и трехкомпонентные схемы поддерживающей иммуносупрессивной терапии при выписке после трансплантации печени в период с 2010-го по 2024 г.

Fig. 10. Single-, dual-, and triple-agent maintenance immunosuppressive regimens at hospital discharge following liver transplantation in 2010–2024

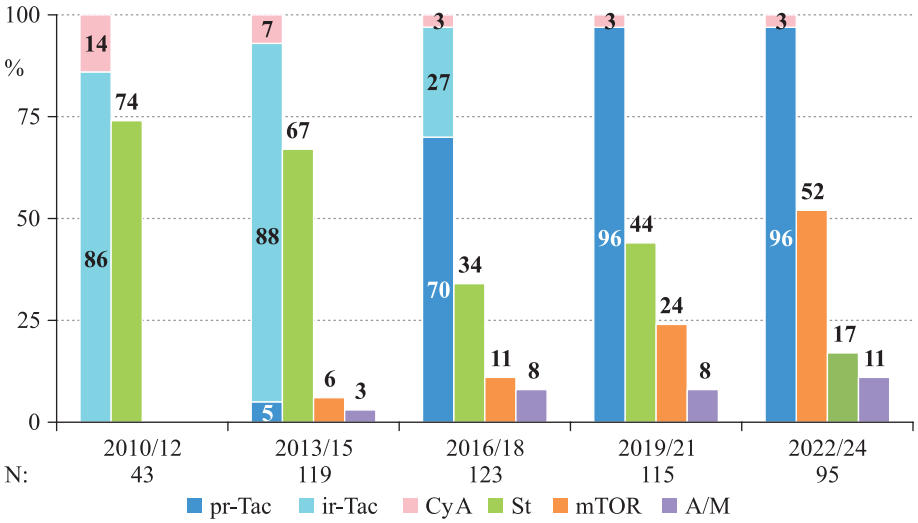


Рис. 11. Частота назначения отдельных групп иммунодепрессантов и ингибиторов кальциневрина при выписке после трансплантации печени в период с 2010-го по 2024 г. pr-Tac – такролимус пролонгированного высвобождения; ir-Tac – такролимус немедленного высвобождения; СуА – циклоспорин А; St – глюкокортикостероиды; mTOR – ингибиторы пролиферативного сигнала; A/M – антиметаболиты

Fig. 11. Frequency of individual immunosuppressants and calcineurin inhibitors at discharge after liver transplantation between 2010 and 2024. pr-Tac – prolonged-release tacrolimus; ir-Tac – immediate-release tacrolimus; CyA – cyclosporine A; St – glucocorticoids; mTOR – mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors; A/M – antimetabolites

без заболеваний печени иммунной этиологии не пересматривалась, а момент прекращения приема St (до или после выписки) определялся длительностью госпитализации и стабильностью концентрации такролимуса.

Практика назначения mTOR в течение первого месяца после трансплантации была начата в 2013 году. С 2019 года все пациенты, оперированные по поводу опухолей печени и не имеющие противопоказаний к назначению эверолимуса, на момент выписки получали CNI + mTOR либо CNI + mTOR + St. Аналогичные схемы использовали у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м^2. До 2016 года микофенолаты, преимущественно MPA, назначались пациентам с ЦП в исходе АИГ, а позднее – и с ПСХ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что меньшие по сравнению с другими органами риски утраты трансплантата печени вследствие отторжения в большинстве случаев позволяют безопасно отказаться от интенсивных режимов иммуносупрессивной терапии. Тем не менее адекватный контроль аллоиммунного ответа остается необходимым условием длительного функционирования пересаженной печени. Сопоставимая эффективность различных схем дает широкие возможности для индивидуализации иммуносупрессии с учетом имеющихся у реципиентов сопутствующих заболеваний, факторов риска их развития, возникающих осложнений, что, однако, часто приводит к избыточной вариабельности схем терапии [2], используемых не только в разных центрах, но и в рамках одной программы и даже при лечении одного пациента.

Основным движущим фактором эволюции подходов к проведению иммуносупрессивной терапии продолжают оставаться клинические исследования, спонсируемые крупными фармацевтическими компаниями. Уровень их методологического и технического обеспечения, равно как и достоверность полученных результатов, не вызывает вопросов. Однако при трансляции в реальную практику наблюдаемые безопасность и эффективность новых схем лечения часто не соответствуют ожидаемым. Как правило, по следующим причинам [3–5]: суперселективный отбор пациентов и формирование нерепрезентативных по отношению к общей популяции исследуемых и контрольных групп, использование мягких (суррогатных) конечных точек, ограниченный период наблюдения, не позволяющий оценить отдаленные эффекты, невозможность воспроизвести строгий протокол в реальной клинической практике. Кроме того, нельзя исключить определенную предвзятость на этапах разработки дизайна, интерпретации и публикации полученных данных. В этой связи с практической точки зрения все бóльшую ценность приобретают работы независимых групп и данные регистровых исследований.

На протяжении последнего десятилетия принципы назначения и управления иммуносупрессивной терапией после трансплантации печени не претерпели значимых изменений [6–9]. Наибольшие ожидания были связаны с режимами, включающими mTOR-ингибитор эверолимус, которые, однако, не получили широкого распространения. Тем не менее терапия на основе эверолимуса признана строго рекомендованной пациентам с рецидивным или *de novo* немеланомным раком кожи, а также в комбинации со сниженной (минимальной) экспозицией ингибиторов кальциневрина при высоком риске рецидива опухолей печени. Кроме того, для профилактики нефротоксических эффектов CNI эверолимус наравне с микофенолатами и азатиоприном может использоваться для снижения целевых концентраций такролимуса или циклоспорина А в составе комбинированной терапии. Помимо пациентов с онкологическими рисками и нарушенной функцией почек особой тактики требуют реципиенты, оперированные по поводу иммунных заболеваний печени с высоким риском рецидива в трансплантате. В остальных случаях предпочтительным режимом поддерживающей иммуносупрессии считается монотерапия такролимусом.

Монотерапия такролимусом, особенно при использовании пролонгированной формы препарата, является привлекательной стратегией иммуносупрессии, позволяет максимально упростить схему лечения, повысить комплаентность пациентов, а кроме того, исключить побочные эффекты иных иммунодепрессантов. Целевая концентрация такролимуса при таком подходе, как правило, устанавливается в диапазоне 4–8 нг/мл [8], что не всегда позволяет избежать токсических эффектов и в то же время не гарантирует должного подавления реакции иммунной системы на трансплантат, может сопровождаться длительно протекающим субклиническим отторжением и повышать риск утраты пересаженной печени.

Как показали собственные результаты, значимой разницы между концентрациями такролимуса при использовании в режиме монотерапии или в составе двух- и трехкомпонентных схем не было, а на сроках от года до 10 лет концентрации препарата, превышающие 6 нг/мл, имели 23 и 20% пациентов соответственно. По-видимому, это достаточно часто встречающаяся в реальной клинической практике ситуация.

В рамках настоящей работы сравнительный анализ безопасности и эффективности различных

схем иммуносупрессивной терапии не проводился. Эпизоды острого отторжения регистрировались преимущественно в первые месяцы после трансплантации, из них половина – до выписки. Они редко сопровождались серьезными нарушениями функции пересаженной печени, регрессировали после увеличения концентрации CNI и/или пульс-терапии St, а их кумулятивная частота за весь период наблюдения не превысила 15%. Отторжение стало причиной утраты функции 5 из 500 трансплантатов, о чем мы сообщали ранее [10]. Таким образом, все использованные схемы поддерживающей ИСТ, в том числе монотерапия Tac, продемонстрировали достаточную эффективность для профилактики острого отторжения как на ранних, так и на отдаленных сроках после пересадки. При интерпретации результатов следует принимать во внимание ключевую особенность программы – активное использование ресурса прижизненного донорства. Несмотря на устоявшиеся представления об отсутствии значимой связи между количеством несовпадающих A-, B-, DR-HLA донора и реципиента с риском отторжения пересаженной печени [11, 12], в целом лучшая тканевая совместимость родственных пар представляется фундаментальной предпосылкой, определяющей возможность использования менее интенсивных режимов ИСТ.

Важным, хотя отчасти и косвенным, обстоятельством, которое не может не оказывать влияния на тактику назначения и управления ИСТ, стало начавшееся в 2010-х годах и продолжающееся до настоящего времени замещение оригинальных иммунодепрессантов дженериками. Объективных оснований считать, что какой-либо из аналогов такролимуса, циклоспорина А, эверолимуса, микофеноловой кислоты и мофетила микофенолата, выпущенный в гражданский оборот на территории Российской Федерации, имеет отличающиеся от оригинальных препаратов профили безопасности и эффективности, нет. Зарубежный опыт также подтверждает возможность использования дженериков иммунодепрессантов после пересадки органов и отсутствие их негативного влияния на результаты трансплантаций [13–15]. Озабоченность вызывает существующая практика частой смены торговых наименований иммунодепрессантов, которыми в льготном порядке обеспечиваются реципиенты органов. Переход на иммунодепрессант другого торгового наименования может сопровождаться изменением его концентрации в крови, что требует дополнительного лабораторного и врачебного контроля, который по разным причинам проводится не всегда. Кроме того, встречаются случаи, когда суточная доза иммунодепрессанта формируется пациентом препаратами разных торговых наименований. В таких условиях поддержание концентрации иммунодепрессанта на уровне нижней границы терапевтического диапазона, особенно при монотерапии, представляется рискованным.

Перспективным направлением исследований в области иммуносупрессии после трансплантации печени является поиск предикторов, маркеров и индукторов иммунологической толерантности [16, 17]. Несмотря на возрастающее количество публикаций на эту тему, отмена иммуносупрессии в реальной практике по-прежнему производится методом проб и ошибок, а ключевыми ориентирами остаются биохимический анализ крови и результаты гистологических исследований [18, 19]. Решению о прекращении иммуносупрессии или ее радикальной минимизации до субтерапевтического уровня должна предшествовать оценка потенциальных риска и пользы, соотношение которых в каждом конкретном случае индивидуально и не всегда очевидно [20]. Опубликованный к настоящему времени опыт длительного наблюдения за реципиентами печени, находящимися на минимальной иммуносупрессии или не получающими иммунодепрессанты, крайне ограничен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что этиология заболевания печени, приведшего к необходимости в трансплантации, была и остается ключевым обстоятельством при выборе стратегии поддерживающей иммуносупрессии. В последние годы рассмотренного 15-летнего периода отмечается рост количества трансплантаций по поводу ГЦК, увеличение возраста оперируемых пациентов, и как следствие, возрастающая встречаемость артериальной гипертензии, сахарного диабета, избыточной массы тела, сниженной функции почек. Вероятно, указанные тенденции будут сохраняться в будущем и приведут к заметным изменениям не только иммуносупрессивной, но и сопутствующей терапии.

Базовые принципы управления иммуносупрессией после пересадки печени сформулированы в близких по содержанию рекомендациях национальных и международных профессиональных сообществ. Следование им в реальной клинической практике в подавляющем большинстве случаев гарантирует достижение приемлемых (по сегодняшним меркам) результатов трансплантаций. Однако не теряет своей актуальности тезис, что иммуносупрессия – это искусство. Которое состоит не столько в выборе конкретных препаратов или их комбинаций, а заключается в сочетании рациональной консервативности без терапевтической инертности с быстрыми, при необходимости радикальными, но в то же время не суетливыми изменениями схемы лечения при возрастании рисков или развитии осложнений.

В текущих условиях, когда предпосылки для появления в ближайшем будущем принципиально новых иммунодепрессантов отсутствуют, наиболее реальным способом улучшения отдаленных результатов трансплантаций является тщательное, всестороннее и регулярное обследование реципиентов, повышение их приверженности лечению. Особую важность приобретают работы, направленные на поиск и валидацию новых методов мониторинга адекватности иммуносупрессивной терапии и напряженности трансплантационного иммунитета с помощью широких панелей биомаркеров, гистологических и инструментальных методов, а также масштабные, многоцентровые ретроспективные и проспективные исследования с применением современных технологий анализа медицинских данных.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Идентификация и управление факторами, определяющими отдаленные результаты трансплантации печени взрослым пациентам» (ЕГИСУ НИОКТР: 124032000128-9), выполняемой по государственному заданию Федерального медико-биологического агентства.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Готье СВ, Хомяков СМ*. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 8–31. *Gautier SV, Khomyakov SM*. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 8–31. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31.
2. *Bittermann T, Lewis JD, Goldberg DS*. Recipient and Center Factors Associated With Immunosuppression Practice Beyond the First Year After Liver Transplantation and Impact on Outcomes. *Transplantation*. 2022 Nov 1; 106 (11): 2182–2192. doi: 10.1097/TP.0000000000004209. PMID: 35706103.
3. *Lerut JP, Gondolesi GE*. Immunosuppression in liver and intestinal transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021 Oct-Dec; 54–55: 101767. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101767. Epub 2021 Oct 16. Erratum in: *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022 Jun-Aug; 58–59: 101786. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101786. PMID: 34874848.
4. *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. PMID: 28362060.
5. *Ayaz-Shah AA, Hussain S, Knight SR*. Do clinical trials reflect reality? A systematic review of inclusion/exclusion criteria in trials of renal transplant immunosuppression. *Transpl Int*. 2018 Apr; 31 (4): 353–360. doi: 10.1111/tri.13109. PMID: 29274240.
6. *Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW*. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jan; 19 (1): 3–26. doi: 10.1002/lt.23566. PMID: 23281277.
7. *Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M et al.* International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018 May; 102 (5): 727–743. doi: 10.1097/TP.0000000000002147.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024 Dec; 81 (6): 1040–1086. doi: 10.1016/j.jhep.2024.07.032. PMID: 39487043.
9. *Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, De Simone P, Fagiuoli 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.
10. *Восканян СЭ, Сушков АИ, Артемьев АИ, Рудаков ВС, Колышев ИЮ, Губарев КК и др.* Программа трансплантации печени в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна: опыт 500 операций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024; (7): 45–60. *Voskanyan SE, Sushkov AI, Artemiev AI, Rudakov VS, Kolyshev IYu, Gubarev KK et al*. Liver transplantation program at the Burnasyan Federal Biophysical Center: experience in 500 procedures. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024; (7): 45–60. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/hirurgia202407145. PMID: 39008697.
11. *Navarro V, Herrine S, Katopes C, Colombe B, Spain CV*. The effect of HLA class I (A and B) and class II (DR) compatibility on liver transplantation outcomes: an analysis of the OPTN database. *Liver Transpl*. 2006 Apr; 12 (4): 652–658. doi: 10.1002/lt.20680. PMID: 16555339.
12. *Kok G, Ilcken EF, Houwen RHJ, Lindemans CA, Nieuwenhuis EES, Spierings E, Fuchs SA*. The Effect of Genetic HLA Matching on Liver Transplantation Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Open*. 2023 Sep 15; 4 (3): e334. doi: 10.1097/AS9.0000000000000334. PMID: 37746594.
13. *Kahn J, Pregartner G, Schemmer P*. Immunosuppression with generic tacrolimus in liver and kidney transplantation-systematic review and meta-analysis on biopsy-proven acute rejection and bioequivalence. *Transpl*

Int. 2020 Apr; 33 (4): 356–372. doi: 10.1111/tri.13581. PMID: 31971288.

14. *Finocchietti M, Marino ML, Rosa AC, Bellini A, Masiero L, Cardillo M et al.* CESIT Study Group. Immunosuppression with Generics in Liver and Kidney Transplantation: A Real-World Evidence Study. *Drug Des Devel Ther*. 2024 Jan 12; 18: 53–69. doi: 10.2147/DDDT.S431121. PMID: 38229916.
15. *Mahajan A, Park J, Moore TE, Baker WL, Zoni CR, Akinfenwa S et al*. Generic Versus Brand-Name Immunosuppression Following Heart Transplant: An Analysis of the UNOS Database. *Clin Transplant*. 2025 Jun; 39 (6): e70196. doi: 10.1111/ctr.70196. PMID: 40450666.
16. *Taner T, Bruner J, Emamaullee J, Bonaccorsi-Riani E, Zarrinpar A*. New Approaches to the Diagnosis of Rejection and Prediction of Tolerance in Liver Transplantation. *Transplantation*. 2022 Oct 1; 106 (10): 1952–1962. doi: 10.1097/TP.0000000000004160. PMID: 35594482.
17. *Berenguer M, de Martin E, Hessheimer AJ, Levitsky J, Maluf DG, Mas VR et al*. European Society for Organ Transplantation Consensus Statement on Biomarkers in Liver Transplantation. *Transpl Int*. 2023 Aug 30; 36: 11358. doi: 10.3389/ti.2023.11358. PMID: 37711401.
18. *Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W et al*. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1997 Jan 27; 63 (2): 243–249. doi: 10.1097/00007890-199701270-00012. PMID: 9020325.
19. *Levitsky J, Burrell BE, Kanaparthi S, Turka LA, Kurian S, Sanchez-Fueyo A et al*. Immunosuppression Withdrawal in Liver Transplant Recipients on Sirolimus. *Hepatology*. 2020 Aug; 72 (2): 569–583. doi: 10.1002/hep.31036. PMID: 31721246.
20. *Lakshmi VU, Riyas M, Balakrishnan D, Narmadha MP, Sudhindran S.* Immunosuppression minimization and withdrawal in liver transplantation: The «holy grail»? *Transpl Immunol*. 2025 Jun 2; 92: 102248. doi: 10.1016/j.trim.2025.102248. PMID: 40466778.

Статья поступила в редакцию 4.08.2025 г.
The article was submitted to the journal on 4.08.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-37-46

ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННАЯ МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА У ПАЦИЕНТА С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Р.О. Кантария[1], О.Н. Ветчинникова[1], Е.С. Столяревич[2, 3]

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

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

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

Актуальность. Поражение почечного трансплантата при рецидиве ранее не диагностированной множественной миеломы (ММ) встречается редко. Представлено клиническое наблюдение за пациентом, перенесшим трансплантацию почки, у которого через год после операции развилась дисфункция трансплантата вследствие рецидива недиагностированной ММ. **Клиническое наблюдение.** Пациент 75 лет с артериальной гипертензией и сахарным диабетом самотеком поступил в отделение диализа с явлениями уремии. У нефролога не наблюдался. При ультразвуковом исследовании почек выявлены признаки диффузных изменений паренхимы. С учетом двух заболеваний диагностирована хроническая болезнь почек С5 в исходе гипертонической и диабетической нефропатии. Проводилась терапия гемодиализом. Через 11 мес. выполнена трансплантация почки от посмертного донора. Через год после операции развилась дисфункция трансплантата, выполнена его биопсия. Морфологическая картина наиболее характерна для поражения почек при ММ: каст-нефропатия (LCCN/Kappa) в сочетании с проксимальной тубулопатией легких цепей (LCPT/Kappa). Фокальный сегментарный гломерулосклероз. Тубулоинтерстициальный нефрит, острый тубулярный некроз. После дополнительного обследования диагностирована ММ с протеинурией Бенс-Джонса, III В стадия; миеломная нефропатия трансплантата (сочетание каст-нефропатии с проксимальной тубулопатией легких цепей). Пациент переведен в гематологическое отделение для проведения химиотерапии. Достигнута частичная гематологическая ремиссия. Функция почечного трансплантата не восстановилась, продолжено лечение программным гемодиализом. **Заключение.** Поражение трансплантированной почки вследствие ММ является редкой клинической ситуацией. В реальной клинической практике перед трансплантацией почки важно тщательное обследование пациентов и установление этиологии хронической болезни почек.

Ключевые слова: трансплантация почки, множественная миелома, каст-нефропатия, проксимальная тубулопатия легких цепей.

Для корреспонденции: Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел. (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga Vetchinnikova. Address: 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: (916) 532-49-00. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

FIRST DIAGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA IN A KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT (A CASE REPORT)

R.O. Kantariya[1], O.N. Vetchinnikova[1], E.S. Stolyarevich[2, 3]

[1] Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation
[2] City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation
[3] Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Background. Kidney graft failure due to recurrence of previously undiagnosed multiple myeloma (MM) is a rare event. This report presents a clinical case of kidney transplantation complicated by graft dysfunction one year after surgery caused by recurrence of undiagnosed MM. **Clinical observation.** A 75-year-old man with a history of arterial hypertension and diabetes mellitus was admitted to the dialysis unit with symptoms of uremia. He had not previously been followed by a nephrologist. Renal ultrasonography revealed diffuse parenchymal changes. Considering the two diseases, chronic kidney disease (CKD C5) secondary to hypertensive and diabetic nephropathy was diagnosed, and maintenance hemodialysis was initiated. After 11 months, the patient underwent deceased-donor kidney transplantation. One year post-transplantation, graft dysfunction developed, prompting a transplant kidney biopsy. Histopathological examination revealed changes characteristic of MM-associated kidney injury, including light-chain cast nephropathy (LCCN, κ type) combined with light-chain proximal tubulopathy (LCPT, κ type), focal segmental glomerulosclerosis, tubulointerstitial nephritis, and acute tubular necrosis. Further evaluation confirmed MM with Bence–Jones proteinuria, stage III B, and myeloma nephropathy of the renal allograft. The patient was transferred to the hematology department for chemotherapy, resulting in partial hematologic remission. However, renal graft function was not restored, and the patient remained on maintenance hemodialysis. **Conclusion.** MM-associated kidney injury is a rare clinical event. In routine clinical practice, thorough pre-transplant evaluation and accurate determination of the etiology of CKD are essential.

Keywords: kidney transplantation, multiple myeloma, cast nephropathy, light-chain proximal tubulopathy.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты, перенесшие трансплантацию почки, составляют группу высокого риска в отношении заболеваемости злокачественными новообразованиями, ухудшающими качество жизни и снижающими ее продолжительность. Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ представляет собой редкое заболевание в общей популяции и достаточно распространенное – среди всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей с частотой до 10–15% [1–3].

Течение ММ зачастую осложняется вовлечением в патологический процесс почек с развитием острого повреждения почек (ОПП), острой и хронической болезни почек (ОБП, ХБП), усугубляющих тяжесть заболевания [3, 4]. Поражение почек при ММ может иметь разнообразный характер с преимущественной локализацией или в тубулоинтерстиции, или в гломерулярном аппарате. К часто встречающимся почечным поражениям при ММ относится каст-нефропатия, развитие которой связано с избыточной секрецией и экскрецией с мочой моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулинов, оказывающих прямое токсическое действие на эпителиоциты проксимального канальца и приводящих к образованию цилиндров в дистальном канальце. Помимо каст-нефропатии встречаются и другие варианты поражения почек: AL-амилоидоз, болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов с депозицией легких/тяжелых цепей в гломерулярных и тубулярных базальных мембранах, реже проксимальная тубулопатия легких цепей, характеризующаяся накоплением моноклональных легких цепей, обычно каппа, в клетках проксимальных канальцев чаще с образованием кристаллов [5–8]. Сосуществование каст-нефропатии и проксимальной тубулопатии легких цепей является редким явлением и ограничено описаниями нескольких клинических случаев [9–11].

Опубликованы единичные клинические наблюдения первичной диагностики ММ у трансплантированных пациентов, которая явилась причиной дисфункции почечного трансплантата. Возможными путями развития ММ у пациентов после трансплантации почки были: 1) рецидив ранее существовавшей ММ; 2) ММ *de novo*; 3) ММ, связанная с донорской почкой [12–16]. Чаще клиницисты сталкиваются с первой ситуацией – рецидивом ММ, которая не была диагностирована у кандидата на трансплантацию почки, вторая и третья встречаются реже. При гистологическом исследовании биоптата трансплантированной почки чаще выявлялись каст-нефропатия, реже другие варианты поражения трансплантата и в одном наблюдении – проксимальная тубулопатия легких цепей [13, 14, 17, 18]. При анализе публикаций в открытом доступе мы обнаружили единственный

клинический случай сочетания каст-нефропатии и проксимальной тубулопатии легких цепей в почечном трансплантате у реципиента с подтвержденной впоследствии ММ [14].

Представляем собственное редкое клиническое наблюдение за пациентом, перенесшим трансплантацию почки: развившаяся через год после операции дисфункция трансплантата явилась первым проявлением ранее не диагностированной ММ, приведшей к сочетанному поражению трансплантата – каст-нефропатии и проксимальной тубулопатии легких цепей.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С. 75 лет обратился в приемное отделение лечебного учреждения в связи с ухудшением состояния, которое проявлялось нарастающей слабостью, тошнотой, потерей аппетита, снижением массы тела на 8–10 кг, и результатами обследования, самостоятельно выполненного в медицинском центре за несколько дней до обращения: креатинин крови 778 мкмоль/л, калий – 5,5 ммоль/л, мочевина – 37,2 ммоль/л; при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, почек, предстательной железы выявлены признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы, почек, структуры предстательной железы. Другая медицинская документация отсутствовала. Со слов пациента и его родственника было установлено, что он длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальным повышением артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст., регулярно принимает вальсартан (160 мг/сут) и индапамид (2,5 мг/сут) с хорошим эффектом; четыре года назад диагностирован сахарный диабет 2-го типа, назначена гипогликемическая терапия метформином (1000 мг/сут), достигнут удовлетворительный контроль глюкозы в крови. За неделю до настоящего ухудшения состояния пациент перенес синкопальное состояние, при обследовании выявлена анемия (гемоглобин крови 111 г/л); проведены гастро- и колоноскопия, источник кровотечения не обнаружен. На тот момент креатинин крови составил 590 мкмоль/л, пациенту рекомендована консультация нефролога, которая не была выполнена.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,6 °С. Рост 174 см, вес 78 кг, индекс массы тела 25,8 кг/м^2. Телосложение правильное, конституция нормостеническая. Кожный покров желтушной окраски, периферические отеки отсутствуют. Со стороны нервно-психического статуса, костно-мышечной, эндокринной систем без патологии. Число дыхательных движений 17/мин. При аускультации дыхание везикулярное, проводится равномерно во все отделы, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 93 уд./мин. АД 160/80 мм рт. ст. на обеих руках. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Правая доля печени выступает от края реберной дуги на 1 см. Почки не пальпируются. Поколачивание по поясничной области безболезненно. Диурез 500 мл/сут в течение нескольких дней, частое мочеиспускание в ночное время, малыми порциями.

Наследственность, аллергологический анамнез не отягощены. Эпидемиологический анамнез: какие-либо контакты-источники инфекций отрицает; вакцинирован от SARS-CoV-2, вирусного гепатита В; HBS, анти-HCV, HIV, RW – отрицательные.

Результат лабораторного исследования. В общем анализе крови отмечалось снижение гемоглобина до 113 г/л; количество лейкоцитов (10,8 × 10^9/л), тромбоцитов (382 × 10^9/л) и лейкоцитарная формула были в норме. Общий анализ мочи в пределах нормы, протеинурия – 0,5 г/л. В биохимическом анализе крови: общий белок 69 г/л, альбумин 46 г/л, мочевина 62 ммоль/л, креатинин 1342 мкмоль/л, глюкоза 6,5 ммоль/л, калий 6,1 ммоль/л, бикарбонат 12,9 ммоль/л, pH 7,27; билирубин, печеночные ферменты, холестерин в пределах референсного интервала, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 259 ед/л (норма 110–210), С-реактивный белок 3 мг/л. Гликированный гемоглобин 7,6%. Результаты исследований на вирусы гепатита В, С и ВИЧ были отрицательными, РНК SARS-CoV-2 не обнаружены. При повторном УЗИ правая почка размером 105×62 мм, левая – 105×64 мм. Видимые контуры четкие, ровные. Толщина паренхиматозного слоя 18 мм справа, 21 мм слева. Эхоструктура диффузно неоднородная с обеих сторон. В режиме цветового допплеровского картирования (ЦДК) сосудистый рисунок сохранен, прослеживается до капсулы. Кортико-медуллярная дифференциация с обеих сторон определяется отчетливо. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена. Синусы повышенной эхогенности; в их структуре с обеих сторон лоцируются гиперэхогенные точечные включения 2–3 мм с нечеткими акустическими тенями (микролиты). Дополнительные объемные образования в режиме ЦДК не определяются. Заключение: ультразвуковые признаки диффузных изменений паренхимы почек. Эхокардиография. Незначительная дилатация левых отделов сердца, базального и среднего отдела правого желудочка, восходящей аорты. Кальциноз аорты, митрального и аортального клапанов. Незначительная регургитация на аортальном, митральном, трикуспидальном клапанах и клапане легочной артерии. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая функция миокарда ЛЖ сохранена. Диастолическая дисфункция II ст. В по-

лости перикарда минимальное скопление свободной жидкости.

На основании анамнеза, наличия двух заболеваний с высоким риском развития ХБП, а также результатов лабораторно-инструментального обследования пациенту выставлен диагноз. Основное заболевание: ХБП С5 (расчетная скорость клубочковой фильтрации 8 мл/мин) в исходе гипертонической и диабетической нефропатии. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3-й стадии, артериальная гипертензия 2-й степени; риск сердечно-сосудистых осложнений 4; хроническая сердечная недостаточность 3 ФК (по NYHA); сахарный диабет 2-го типа.

Учитывая высокий уровень азотемии на фоне снижения диуреза, пациенту имплантирован диализный центральный венозный катетер, инициирована заместительная почечная терапия методом гемодиализа. Позже сформирована артериовенозная фистула. Пациент выписан из стационара для продолжения лечения амбулаторным гемодиализом по месту жительства. Программа гемодиализа была адекватной: KT/V 1,5–1,7/сеанс, снижение мочевины 70–72%/сеанс. Состояние пациента сохранялось стабильным: АД 130–140/90 мм рт. ст. (на фоне продолжающейся гипотензивной терапии); глюкоза крови натощак 5,8–7 ммоль/л, гемоглобин 88–98 г/л, сывороточное железо, ферритин, кальций, альбумин в пределах референсного диапазона, гиперфосфатемия (1,7–2,2 ммоль/л). После дополнительного обследования пациент включен в лист ожидания трансплантации почки.

Трансплантация почки от посмертного донора выполнена через 11 мес. от начала лечения программным гемодиализом. Индукционная и поддерживающая иммуносупрессивная терапия по стандартному протоколу. Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения отсутствовали. Функция почечного трансплантата первичная. Диурез 1,8–2,3 сут. При УЗИ: трансплантат локализуется в правой подвздошной области, имеет размеры 121×55 мм (измерение медиально от шва); паренхима повышенной эхогенности с выделяющимися гипоэхогенными пирамидками, дифференцировка сохранена. ЧЛС не расширена. В режиме ЦДК сосудистый рисунок сохранен. Почечная артерия и вена прослеживаются до анастомоза с подвздошными сосудами. Пациент выписан на амбулаторное наблюдение (табл.).

Через два месяца после трансплантации почки отмечено ухудшение состояния пациента, которое проявилось снижением диуреза до 500 мл/сут, появлением пастозности голеней и стоп, гиперазотемией (табл.). Гликированный гемоглобин 6,7. Полимеразная цепная реакция на ДНК цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр в крови отрицательная. Биопсия почечного трансплантата не выполнялась. В условиях стационарного лечения проведены инфузионная терапия, коррекция иммуносупрессивной

Таблица

Результаты лабораторного обследования пациента С.

Laboratory test results for Patient S.

Параметр	До трансплантации почки	После трансплантации почки					
		3 сут	1 мес. Выписка из стационара	2 мес. Ухудшение состояния	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Гемоглобин, г/л	140	108	111	111	113	120	89
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	9,1	5,9	6,4	5,9	6,5	7,2	2,3
– нейтрофилы, %	63	72	65	66	71	69	28
– лимфоциты, %	23	14	20	26	23	26	46
– моноциты, %	12	13	14	7	7	6	20
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	238	233	252	293	221	234	221
Креатинин, мкмоль/л	576	237	157	337	132	100	469
Мочевина, ммоль/л	18	19,1	12,9	29,6	16,7	12,6	29,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	–	440	386	403	388	289	626
Общий белок, г/л	67	61	62	62	67	69	59
Альбумин, г/л	44	43	41	44	48	44	44
Холестерин общ., ммоль/л	5	4,4	4,8	5,1	4,8	5,1	2,9
Глюкоза, ммоль/л	6	8,8	5,5	8,6	8,5	7,8	6,8
Кальций общий, ммоль/л	–	2,5	2,3	2,4	2,4	2,3	2,5
Фосфор, ммоль/л	–	1,31	1,22	1,33	1,23	1,71	1,93
Калий, ммоль/л	4,7	3,7	4,7	4,9	5,2	4,8	4,2
Протеинурия, г/сут	–	1,2	0,9	0,9	1,77	1, 6	2,3
Такролимус, нг/мл	–	8,3	7,8	4,3	7,6	6,4	6,8

терапии; состояние пациента улучшилось, достигнута адекватная функция почечного трансплантата (креатинин 150 мкмоль/л, мочевина 15,7 ммоль/л, суточная протеинурия 0,7 г). Продолжено амбулаторное наблюдение.

Повторное ухудшение состояния пациента через год после трансплантации почки: нарастающая анемия, лейкопения, дисфункция почечного трансплантата (табл.). Полимеразная цепная реакция на ДНК цитомегаловируса в крови положительная, на вирус Эпштейна–Барр – отрицательная. При УЗИ почечного трансплантата эхографическая картина практически прежняя: размеры 110×44×45 мм (измерение медиально от шва); паренхима умеренно повышенной эхогенности, дифференцировка сохранена. ЧЛС не расширена. В режиме ЦДК сосудистый рисунок сохранен. Почечная артерия и вена прослеживаются до анастомоза с подвздошными сосудами. Пациенту отменен микофенолата мофетил, начата противовирусная терапия валганцикловиром, выполнена трансфузия крови. Дисфункция почечного трансплантата сохранялась. С целью уточнения генеза дисфункции почечного трансплантата выполнена его биопсия. Заключение. Морфологическая картина наиболее характерна для поражения почек при множественной миеломе: каст-нефропатия (LCCN/Kappa) в сочетании с проксимальной тубулопатией легких цепей (LCPT/Kappa). Фокальный сегментарный гломерулосклероз. Тубулоинтерстициальный нефрит, острый тубулярный некроз (рис. 1–3). Электронная микроскопия биоптата не выполнялась по технической причине.

С учетом морфологического заключения биоптата трансплантированной почки проведены консультация гематолога и дополнительное обследование. Пункция костного мозга: пунктат костного мозга клеточный, с плазмоклеточной (миеломноклеточной) метаплазией (66,4%), плазматические клетки преимущественно крупных размеров, морфологически полиморфные, анаплазированные, встречаются многоядерные клетки; эритропоэз нормобластический. Исследование мочи на белок Бенс-Джонса: реакция положительная. Иммуноглобулины сыворотки крови резко снижены: IgG 1,7 г/л (норма 7–16 г/л), IgA 0,13 г/л (норма 0,7–4 г/л), IgM 0,04 г/л (норма 0,4–2,3 г/л). Рентгенография черепа: на границе затылочной и теменной кости справа визуализируется локальная зона просветления костной ткани.

Заключение гематолога. Множественная миелома с протеинурией Бенс-Джонса, III В стадия. Миеломная нефропатия трансплантата (сочетание каст-нефропатии с проксимальной тубулопатией легких цепей). Диагноз выставлен на основании цитологического исследования костного мозга (66,4% плазматических клеток), данных общего анализа крови (анемия), данных гистологического и иммуногистохимического исследования почечного трансплантата (каст-нефропатия и проксимальная тубулопатия легких цепей), протеинурии Бенс-Джонса, результата рентгенографии черепа (очаги просветления).

Пациент переведен в гематологическое отделение для проведения химиотерапии. Повторные курсы полихимиотерапии привели к достижению частичной гематологической ремиссии, функция почечного

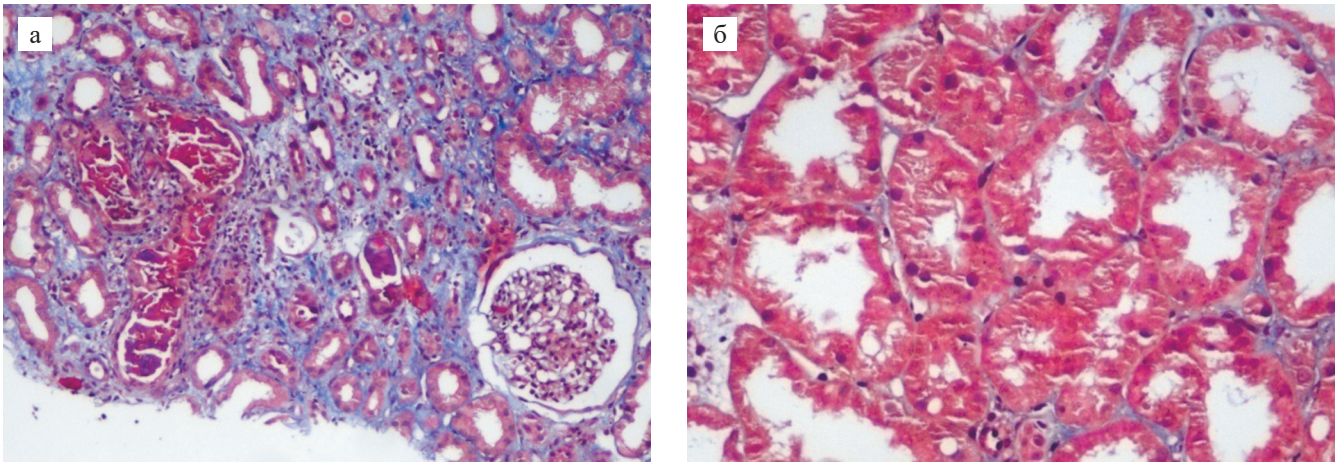


Рис. 1. Биоптат почечного трансплантата: а – неизмененный клубочек без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, интерстициальный фиброз с сопутствующей атрофией канальцев, фрагментированные фуксинофильные цилиндры в просвете канальцев, окраска трихромом по Массону, ×100; б – фуксинофильные гранулы в клетках канальцевого эпителия, окраска трихромом по Массону, ×200

Fig. 1. Biopsy of the kidney transplant: a – unchanged glomerulus without mesangial or endocapillary hypercellularity. Interstitial fibrosis with accompanying tubular atrophy, fragmented xanthophilic casts in the tubular lumen, Masson's trichrome stain, ×100; б – xanthophilic granules in tubular epithelial cells, Masson's trichrome stain, ×200

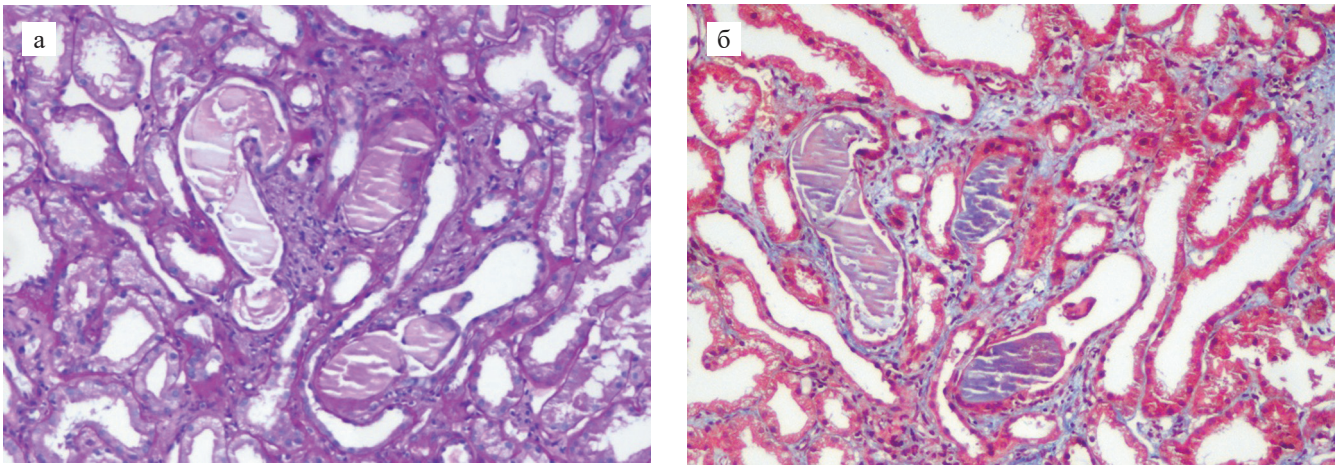


Рис. 2. Фрагментированные PAS-негативные, фуксинофильные цилиндры, некоторые из которых окружены эпителиальными клетками: а – окраска PAS, ×200; б – окраска трихромом по Массону, ×200

Fig. 2. Fragmented PAS-negative, fuchsinophilic casts, some surrounded by epithelial cells: a – PAS (Periodic Acid-Schiff) stain, ×200; б – Masson's trichrome stain, ×200

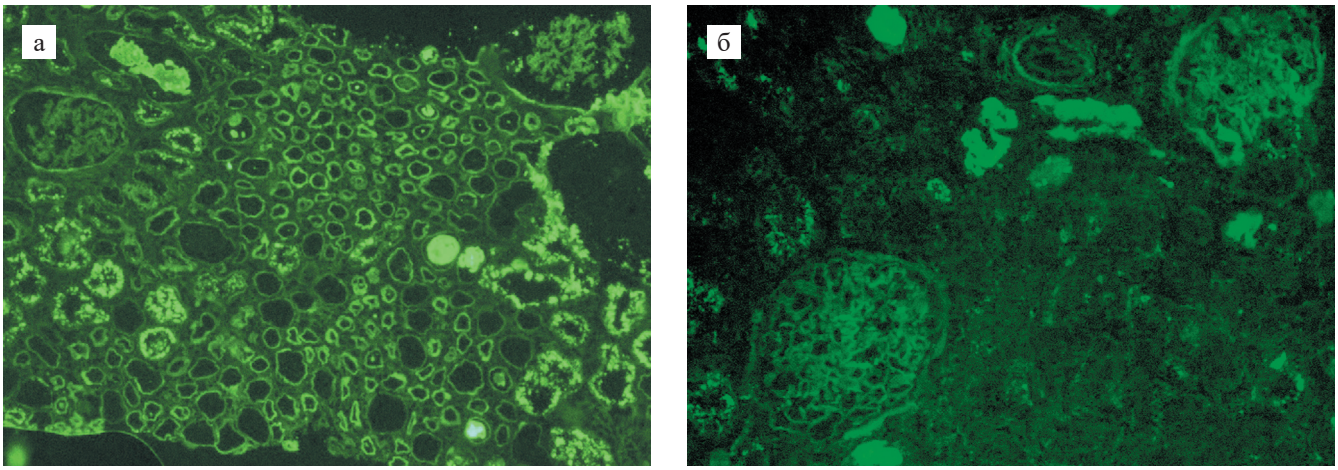


Рис. 3. Иммунофлюоресцентное исследование: а – свечение легкой цепи каппа в цилиндрах (++) и резорбционных гранулах в эпителии канальцев (++), ×100; б – свечение легкой цепи лямбда отсутствует, ×200

Fig. 3. Immunofluorescence study: a – kappa light-chain fluorescence in casts (++) and resorptive granules in the tubular epithelium (++), ×100; б – absence of lambda light-chain fluorescence, ×200

трансплантата не восстановлена; пациент продолжает лечение программным гемодиализом.

ОБСУЖДЕНИЕ

ММ у пациентов с ХБП, перенесших трансплантацию почки, встречается редко – описаны единичные случаи и небольшие серии клинических наблюдений [12–15]. Поскольку почки – это наиболее поражаемый орган при ММ, то первым и единственным клиническим проявлением заболевания зачастую является дисфункция почечного трансплантата. Для установления ее причины, которой может быть острое отторжение, токсичность ингибиторов кальциневрина, вирусные инфекции и другие, в том числе ММ, таким реципиентам проводится биопсия трансплантата. Часто встречающееся почечное поражение при ММ – каст-нефропатия проявляется характерными морфологическими изменениями в почечной ткани. Проведение иммунофлюоресцентного исследования, при котором определяется экспрессия одной из легких цепей, а также дополнительное обследование служат подтверждением диагноза. Именно такая ситуация имела место в нашем клиническом наблюдении. У пациента в посттрансплантационном периоде диагностировано ухудшение функции почечного трансплантата через год после операции. Биопсия трансплантата выявила морфологические изменения, характерные для поражения почек при ММ, что было подтверждено позже проведенными дополнительными исследованиями. Результаты биопсии почечного трансплантата с большей долей вероятности указывали на сочетанное поражение:

каст-нефропатию и проксимальную тубулопатию легких цепей, однако последняя не получила электронно-микроскопического подтверждения. В целом же наличие одного или двух вариантов поражения трансплантированной почки не оказывало влияния на лечебную тактику у пациента с впервые диагностированной после операции ММ. Сосуществование каст-нефропатии и проксимальной тубулопатии легких цепей в трансплантате является крайне редким вариантом повреждения почек при ММ и ограничено публикацией N. Singh et al. [14].

Посттрансплантационная ММ может развиться как рецидив диагностированного или не диагностированного до трансплантации почки заболевания или возникнуть *de novo* [12–15]. Описан единственный случай ММ донорского происхождения через 7 лет после трансплантации почки; донором почки была мать реципиента, у которой ММ была диагностирована через 1 год после операции [16]. Дифференциальный диагноз между рецидивом ранее, до операции, имевшей место ММ и развившейся в посттрансплантационном периоде ММ *de novo* представляет определенную сложность. Эта сложность обусловлена несколькими причинами, затрудняющими диагностику ММ у кандидатов на трансплантацию почки. Во-первых, пациенты старшего-пожилого возраста, при котором чаще развивается ММ, имеют заболевания, тесно связанные с ХБП; во-вторых, заболевание может иметь субклиническое течение (латентная форма ММ / несекретирующая ММ). И в том и в другом случае пациентам не проводится специальное обследование на выявление ММ, а также не выполняется биопсия почек из-за ожидания, а в случае ее проведения – получения недостаточной диагностической информации вследствие формирующегося нефросклероза, при том что существует риск осложнений от манипуляции [19, 20].

В описанном наблюдении мы предполагаем, что ММ имела место у пациента до трансплантации почки, и именно миеломная нефропатия явилась причиной терминальной почечной недостаточности, потребовавшей заместительной почечной терапии. Пациенту не проводилось направленного диагностического поиска и нефробиопсии для установления причины ХБП, из-за того что он длительно страдал артериальной гипертензией и в течение нескольких лет сахарным диабетом – заболеваниями, ассоциированными с ХБП. Причину ХБП у пациентов с сахарным диабетом, как правило, связывают с диабетической нефропатией, и биопсия почки проводится редко. Однако к настоящему времени накоплены веские морфологические доказательства того, что при наличии сахарного диабета велика доля недиабетического поражения почек. У таких пациентов обнаруживаются атипичные признаки течения ХБП: отсутствие ретинопатии, короткая продолжительность сахарного диабета (<5 лет), гематурия, массивная протеинурия, быстрое снижение функции почек, а также экстраренальные симптомы системного заболевания [21]. Дополнительный анализ течения заболевания у нашего пациента до трансплантации почки выявил следующие атипичные признаки, не свойственные диабетической болезни почек: тяжелая анемия, не пропорциональная тяжести ХБП, и относительно быстрое прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии, являющееся характерной чертой миеломной нефропатии. Формирование у пациента терминальной почечной недостаточности подтверждалось отсутствием улучшения функции почек в ходе лечения гемодиализом, хотя имеется информация о том, что определенные методики экстракорпорального лечения способны удалять свободные легкие цепи из крови и восстанавливать ОПП у пациентов с ММ [22, 23]. Обращал на себя внимание и стабильно высоконормальный сывороточный уровень альбумина при низконормальном (до трансплантации почки) и сниженном (после трансплантации почки) сывороточном содержании общего белка.

Установление правильной этиологии ХБП является важнейшей составляющей при подготовке пациента к трансплантации почки, поскольку она может влиять на успешность последней из-за развития рецидива заболевания собственных почек. С этой целью следует оценить возможность проведения биопсии почек, особенно у пациентов старшего возраста, в том числе страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также при атипичном течении и быстром прогрессировании почечной недостаточности. Проведение электрофореза белков сыворотки и мочи, обычно используемого в качестве скринингового теста на ММ, имеет малую информативность, что подчеркивает целесообразность проведения биопсии почки для верификации причины ХБП. При невозможности выполнения биопсии почек и сохраняющейся неизвестности причины ХБП для исключения ММ рекомендуется исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и суточной моче методом иммунофиксации с количественным определением концентрации М-градиента [24].

Развитие посттрансплантационной ММ *de novo* у нашего реципиента менее вероятно. Пациент не имел известных факторов риска посттрансплантационной ММ – инфицирования или реактивации вируса Эпштейна–Барр с сопутствующей цитомегаловирусной инфекцией и вирусным гепатитом С, усиления иммуносупрессивной терапии в период первого эпизода ухудшения функции трансплантата, а дисфункция почечного трансплантата была диагностирована в относительно короткие сроки после операции. В данном случае диагностика ММ была поздней – после

трансплантации почки и появления дисфункции почечного трансплантата, послужившей основанием для его биопсии и показавшей типичные морфологические признаки тяжелой миеломной нефропатии. Подобную ситуацию описывают и другие авторы [12–15]. Вероятно, проведение биопсии трансплантата при первой госпитализации после операции (через 2 мес.) позволило бы раньше установить и начать лечение ММ, и возможно, сохранить функцию почечного трансплантата. Согласно публикациям, у нескольких реципиентов с посттрансплантационной ММ регистрировалось восстановление функции почечного трансплантата на фоне проведения химиотерапии, но большинство пациентов нуждались в диализной терапии [14, 25, 26].

Отношение специалистов к трансплантации почки у пациентов с ММ неоднозначное. Малое число таких операций объясняется неизлечимой природой заболевания, высокой частотой рецидива и высоким риском развития инфекционных осложнений после операции. Однако новые методы химиотерапии и трансплантация аутологичных стволовых клеток крови существенно улучшили прогноз для пациентов с ММ и терминальной почечной недостаточностью, обеспечив схожую выживаемость с общей популяцией пациентов с ММ. Постоянное увеличение ожидаемой продолжительности жизни делает у таких пациентов трансплантацию почки вполне реальной. Пациенты с ММ на этапе диализной терапии, достигшие очень хорошей частичной или полной ремиссии заболевания, не должны исключаться из списка кандидатов на трансплантацию почки [27–29]. К настоящему времени описаны отдельные случаи успешной трансплантации почки с удовлетворительной функцией почечного трансплантата и стойкой ремиссией ММ на протяжении нескольких лет [30–35]. В частности, S. Shah et al. [33] представили результаты наблюдения за пятью пациентами с ММ, перенесшими аутологичную трансплантацию стволовых клеток с последующей трансплантацией почки в среднем через 27 мес. Двое пациентов развили рецидив заболевания через 6 и 16 мес. после операции, остальные продолжают наблюдаться. Выживаемость трансплантата, цензурированная смертью, и выживаемость пациентов составила 80% в течение четырех лет. K. Dykes et al. [34] проанализировали выживаемость трансплантата и общую выживаемость реципиентов с диагностированной до операции ММ по сравнению с общей популяцией реципиентов почечного трансплантата и показали, что пациенты с ММ и терминальной почечной недостаточностью, перенесшие трансплантацию почки, имели такую же выживаемость трансплантата и общую выживаемость, как и соответствующего возраста реципиенты в общей популяции. Появляются отдельные сообщения об успешном лечении ММ у реципиентов почечного трансплантата с использованием современных схем химиотерапии, а также трансплантации аутологичных стволовых клеток крови [25, 26]. Важно, на сегодняшний день пациенты, перенесшие две трансплантации – аутологичных стволовых клеток крови и почки, – представляют собой сложную для наблюдения клиницистом группу. Они получают комбинированную иммуносупрессивную терапию и нуждаются в тщательной ее коррекции во избежание цитопении, увеличивающей риск развития оппортунистических инфекций и других осложнений [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение является редким случаем диагностики ММ у пациента с трансплантированной почкой. Посттрансплантационная ММ – рецидив ранее не диагностированной ММ или ММ *de novo* – сопряжена с быстрым снижением и потерей функции почечного трансплантата. Мы попытались представить убедительные аргументы в пользу рецидива ММ у реципиента почечного трансплантата, не диагностированной на этапе додиализной и диализной ХБП. Тщательное обследование и установление правильной этиологии ХБП – залог своевременной диагностики ММ у кандидатов на трансплантацию почки. Развитие дисфункции почечного трансплантата требует обязательного проведения его биопсии для уточнения причины этой дисфункции.

Получено письменное информированное согласие пациента на публикацию клинического случая и результата биопсии почечного трансплантата.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Kitchlu A, Reid J, Jeyakumar N, Dixon SN, Munoz AM, Silver SA et al*. Cancer Risk and Mortality in Patients With Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2022; 80 (4): 436–448.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.02.020.
2. *Murakami N, Webber AB, Nair V*. Transplant Onconephrology in Patients With Kidney Transplants. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022; 29 (2): 188–200.e1. doi: 10.1053/j.ackd.2021.09.002.
3. *Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Monar GVF, Islam H, Puttagunta SM et al.* Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 2022; 14 (2): e22585. doi: 10.7759/cureus.22585.
4. *Chitty DW, Hartley-Brown MA, Abate M, Thakur R, Wanchoo R, Jhaveri KD, Nair V.* Kidney transplantation in patients with multiple myeloma: narrative analysis and review of the last two decades. *Nephrol Dial Trans-*

plant. 2022; 22; 37 (9): 1616–1626. doi: 10.1093/ndt/gfaa361.

5. *Алексеева НВ, Гаркуша ТА, Хоржевский ВА*. Кристаллическая форма проксимальной тубулопатии легких цепей при множественной миеломе. *Нефрология и диализ*. 2024; 26 (1): 76–79. *Alexeeva NV, Garkusha TA, Khorzhevskii VA*. Crystalline form of light chain proximal tubulopathy in multiple myeloma. *Nephrology and Dialysis*. 2024; 26 (1): 76–79. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-76-79.
6. *Jung M, Lee Y, Lee H, Moon KC*. Clinicopathological characteristics of light chain proximal tubulopathy in Korean patients and the diagnostic usefulness of immunohistochemical staining for immunoglobulin light chain. *BMC Nephrology*. 2020; 21: 146. doi: 10.1186/s12882-020-01813-w.
7. *Wang X, Yu X-J, Wang S-X, Zhou F-D, Zhao M-H*. Light-chain proximal tubulopathy: a retrospective study from a single Chinese nephrology referral center. *Renal Failure*. 2024; 46 (1): 2283587. doi: 10.1080/0886022X.2023.2283587.
8. *Eymieux S, Miquelestorena-Standley E, Rabot N, Maisons V, Touchard G, Blanchard E.* Crystalline podocytopathy and tubulopathy linked to kappa light chain deposits in a context of smoldering multiple myeloma. *Clin Kidney J*. 2021; 15 (2): 351–353. doi: 10.1093/ckj/sfab197.
9. *Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ et al.* Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 135–154. doi: 10.1097/00005792-200005000-00002.
10. *Sharma SG, Bonsib SM, Portilla D, Shukla A, Woodruff AB, Gokden N.* Light chain proximal tubulopathy: Expanding the pathologic spectrum with and without deposition of crystalline inclusions. *ISRN Pathol*. 2012; 2012: 6. doi: 10.5402/2012/541075.
11. *Gowda KK, Joshi K, Nada R, Ramachandran R, Sachdeva M*. Light chain proximal tubulopathy with cast nephropathy in a case of multiple myeloma. *Indian J Nephrol*. 2015; 25: 119–122. doi: 10.4103/0971-4065.138700.
12. *Рехтина ИГ, Бирюкова ЛС, Варшавский ВА, Голицина ЕП., Савченко ВГ.* Множественная миелома у реципиентов почечного трансплантата. *Терапевтический архив*. 2010; 82 (7): 76–79. *Rekhtina IG, Biryukova LS, Varshavsky VA, Golitsina EP, Savchenko VG.* Multiple myeloma in renal transplant recipients. *Therapeutic Archive*. 2010; 82 (7): 76–79.
13. *Savenkoff B, Aubertin P, Ladriere M, Hulin C, Champigneulle J, Frimat L*. A *de novo* monoclonal immunoglobulin deposition disease in a kidney transplant recipient: a case report. *J Med Case Rep*. 2014; 8: 205.
14. *Singh N, Pattanashetti N, Joshi K, Kohli HS, Gupta KL, Ramachandran R.* Missed Monoclonal Disease Manifesting in Early Post-renal TransplantPeriod. *Indian J Nephrol*. 2019; 29 (1): 65–69. doi: 10.4103/ijn.IJN_384_17.
15. *Nieto-Ríos JF, Zuluaga M, Serna LM, Aristizábal A, Ocampo-Kohn C, Gálvez KM et al*. Tres casos de mieloma múltiple *de novo* después de trasplante renal. *Biomedica*. 2016; 36: 498–503. doi: 10.7705/biomedica.v36i4.3090.
16. *Fujiwara S-I, Ikeda T, Morita K, ShinzatoT, Ishikawa N, Nakamura N et al.* Multiple myeloma derived from a kidney transplant donor who also developed myeloma after kidney donation. *Am J Transplant*. 2019; 19 (8): 2374–2377. doi: 10.1111/ajt.15373.
17. *Heybeli C, Alexander MP, Bentall AJ, Amer H, Buadi FK, Dean PG et al.* Kidney Transplantation in Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) – Associated Lesions: A Case Series. *Am J Kidney Dis*. 2022; 79 (2): 202–216. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.015.
18. *Гаркуша ТА, Быханова ЕА, Гаппоев СВ, Хоржевский ВА, Левкович ЛГ.* Случай диагностики проксимальной тубулопатии легких цепей у больного с трансплантированной почкой. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021; (5): 88–94. *Garkusha TA, Bykhanova EA, Gappoev SV, Khorzhevskii VA, Levkovich LG*. A case of diagnosis of light chain proximal tubulopathy in a kidney transplant patient. *Siberian Medical Review*. 2021; (5): 88–94. doi: 10.20333/25000136-2021-5-88-94.
19. *Rosenberg AS, Facon T, Parikh K, Chung W, Srinivasan S, Kotey S et al.* Association of Morbid Progression With Overall Survival Among Patients With Multiple Myeloma: Validation of the Progression-free Survival Endpoint. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21 (5): 345–354.e4. doi: 10.1016/j.clml.2020.12.021.
20. *Royal V, Leung N, Troyanov S, Nasr SH, Écotière L, LeBlanc R et al.* Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2020; 135 (21): 1833–1846. doi: 10.1182/blood.2019003807.
21. *Espinel E, Agraz I, Ibernon M, Ramos N, Fort J, Serón D.* Renal biopsy in type 2 diabetic patients. *J Clin Med*. 2015; 4: 998–1009. doi: 10.3390/jcm4050998.
22. *Szymczak M, Zielińska D, Musiała A.* The use of different dialysis membranes in therapy of patients with multiple myeloma. *Polim Med*. 2019; 49 (2): 67–70. doi: 10.17219/pim/122014.
23. *Donati G, Zappulo F, Chiocchini ALC, Comai G, Zamagni E, La Manna G*. Early use of PEPA dialyzer for light chains removal and for the recovery from myeloma cast nephropathy: A case report. *Hemodial Int*. 2019 Jul; 23 (3): E97–E99. doi: 10.1111/hdi.12733.
24. Множественная миелома 2024–2026. Клинические рекомендации МЗ РФ. Доступно по ссылке: http: cr.minzdrav.gov.ru. Дата обращения: июль 2025. Multiple Myeloma 2024–2026. Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Available at: http://cr.minzdrav.gov.ru. Accessed: July 2025.
25. *Toprak Z, Yesil EE, Gursoy FZ, Keski H, Kayabasi H, Sit D, Kucuk EV*. A Case of Primary Renal Allograft Dysfunction Caused by Missed Monoclonal Disease. *Exp Clin Transplant*. 2024; 22 (7): 572–575. doi: 10.6002/ect.2023.0155.
26. *Yang D, Agrawal N, Marcus C, Roy N, Richards KR, Nahas MR, Cardarelli F.* Treatment of Multiple Myeloma With Daratumumab in a Kidney Transplant Pati-

ent. *Am J Ther*. 2021; 28 (4): e488–e491. doi: 10.1097/MJT.0000000000001024.

27. *Lum EL, Bunnapradist S*. Current opinions in nephrology and hypertension: kidney transplantation in patients with plasma cell dyscrasias. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019; 28 (6): 573–580. doi: 10.1097/MNH.0000000000000544.
28. *Фирсова МВ, Менделеева ЛП, Соловьев МВ, Рехтина ИГ, Покровская ОС, Урнова ЕС и др*. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови больным множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (7): 70–76. *Firsova MV, Mendeleeva LP, Solovev MV, Rekhtina IG, Pokrovskaya OS, Urnova ES et al*. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma complicated by dialysis-dependent renal failure. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (7): 70–76. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000777.
29. *Van den Bosch I, Sprangers B, Gertz M*. Multiple myeloma and kidney transplantation: the beginning of a new era. *Clin Kidney J*. 2019; 12 (2): 213–215. doi: 10.1093/ckj/sfz003.
30. *Ávila G, Roldão M, Ferreira H, Coelho I, Chuva T, Paiva A, Costa JM*. Kidney transplantation in multiple myeloma in 2023: A short review. *Clin Nephrol*. 2024; 102 (5): 306–311. doi: 10.5414/CN111241.
31. *Lai C, Ying T, Ho PJ, Wyburn K, Gallagher M, Chadban S*. Successful kidney transplantation in a patient with stable multiple Myeloma. *Intern Med J*. 2020; 50 (4): 492–494. doi: 10.1111/imj.14790.
32. *Уткина ЕВ, Фомина НВ, Груздев ДО, Киселева АН, Чеснокова ЛД.* Клинический случай успешной аллотрансплантации почки больной с несекретирующей множественной миеломой с сопутствующим почечным поражением. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024; (6): 102–107. *Utkina EV, Fomina NV, Gruzdev DO, Kiseleva AN, Chesnokova LD*. A clinical case of successful allotransplantation with non-secretory multiple myeloma against the background of terminal kidney failure. *Siberian Medical Review*. 2024; (6): 102–107. doi: 10.20333/25000136-2024-6-102-107.
33. *Shah S, Ibrahim M, Delaney M, Schey S, Bygrave C, Streetly M, Benjamin R.* Risk of relapse of multiple myeloma following kidney transplantation. *Clin Kidney J*. 2019; 12 (2): 216–223. doi: 10.1093/ckj/sfy137.
34. *Dykes K, Desale S, Javaid B, Miatlovich K, Kessler C.* A New Reality for Multiple Myeloma Renal Failure: US Data Report on Kidney Transplant Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022; 22 (5): e314–e320. doi: 10.1016/j.clml.2021.11.002.
35. Domínguez-Pimentel V, Rodríguez-Muñoz A, Froment-Brum M, Reguera-Carmona MJ, Jarque-López A, García-García P et al. Kidney Transplantation After Hematopoietic Cell Transplantation in Plasma Cell Dyscrasias: Case Reports. *Transplant Proc*. 2019; 51 (2): 383–385. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.10.005.

Статья поступила в редакцию 20.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 20.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-47-63

DE NOVO ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И СТРАТЕГИИ ВЕДЕНИЯ

К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, М.М. Насыров, К.М. Умаров, А.Б. Худайбергенова
Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

Введение. Трансплантация печени существенно улучшает выживаемость пациентов с терминальными заболеваниями печени, однако сопровождается риском развития *de novo* злокачественных новообразований. Иммуносупрессия, вирусные инфекции и вредные привычки повышают риск онкологических осложнений в посттрансплантационном периоде. **Цель:** обобщить современные данные о распространенности, факторах риска, диагностике, профилактике и лечении *de novo* злокачественных новообразований у реципиентов печени. **Материалы и методы.** Представлен обзор литературных источников, включающих ретроспективные и проспективные исследования, метаанализы и гайдлайны, опубликованные за последние два десятилетия. **Результаты.** Наиболее часто встречаются немеланомные опухоли кожи, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания и солидные опухоли. Основными факторами риска являются хроническая иммуносупрессия, вирусные инфекции, курение, алкоголь, пожилой возраст и первичное заболевание печени. Современные подходы к лечению включают редукцию иммуносупрессии, хирургическое удаление, химиотерапию и таргетную терапию. mTOR-ингибиторы демонстрируют эффективность у части пациентов, особенно при саркоме Капоши и лимфопролиферативных заболеваниях. **Заключение.** Учитывая высокий онкологический риск, необходимо проведение стратифицированных скрининговых программ и индивидуализированное ведение пациентов после трансплантации печени. Снижение дозы иммуносупрессии, модификация образа жизни и своевременная диагностика позволяют улучшить отдаленный прогноз.

Ключевые слова: трансплантация печени, de novo опухоли, иммуносупрессия, лимфопролиферативные заболевания, саркома Капоши, рак кожи, mTOR-ингибиторы, онкологический скрининг.

DE NOVO MALIGNANCIES AFTER LIVER TRANSPLANTATION: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, AND MANAGEMENT STRATEGIES

K.O. Semash, T.A. Dzhanbekov, M.M. Nasirov, Q.M. Umarov, A.B. Khudaybergenova
National Children's Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

Background. Liver transplantation (LT) significantly improves survival in patients with end-stage liver disease; however, it is associated with an increased risk of developing *de novo* malignancies. Long-term immunosuppression, viral infections, and unhealthy lifestyle choices increase the risk of post-transplant oncological complications. **Objective:** to summarize current evidence on the prevalence, risk factors, diagnostic, prevention, and treatment of *de novo* malignancies in liver transplant recipients. **Materials and methods.** This paper presents a literature review, including retrospective and prospective studies, meta-analyses, and clinical guidelines published over the past two decades. **Results.** The most common post-transplant malignancies include non-melanoma skin cancer, lymphoproliferative disorders, and solid organ tumors. Major risk factors are prolonged immunosuppression, viral infections, smoking, alcohol use, advanced recipient age, and the underlying liver disease. Current management strategies involve immunosuppression reduction, surgical resection, chemotherapy, and targeted therapy.

Для корреспонденции: Семаш Константин Олесьевич. Адрес: Узбекистан, 100171, Ташкент, Яшнабадский р-н, ул. Паркентская, д. 294.
Тел. +998 (94) 090-89-05. E-mail: mail@doctorsemash.com

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

In particular, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors have demonstrated antitumor efficacy in selected patients, particularly those with Kaposi's sarcoma and lymphoproliferative disorders. **Conclusion.** Given the high oncological risk, stratified screening programs and individualized patient management are necessary after LT. Immunosuppression reduction, lifestyle modification, and early detection of malignancies are key factors in improving long-term outcomes.

Keywords: liver transplantation, de novo malignancies, immunosuppression, lymphoproliferative disorders, Kaposi's sarcoma, skin cancer, mTOR inhibitors, cancer screening.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) является одним из радикальных методов лечения декомпенсированной терминальной стадии заболеваний печени, острой печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Совершенствование хирургической техники, послеоперационного ведения и применения современных иммуносупрессивных препаратов привело к значительному увеличению числа пациентов, перенесших ТП, а также к улучшению отдаленных показателей выживаемости [1]. Однако необходимость в длительной иммуносупрессии сопряжена с повышенным риском развития серьезных осложнений, включая инфекции, сердечно-сосудистые события, поражение почек и злокачественные новообразования. Особое внимание привлекает тот факт, что, согласно ретроспективным исследованиям, до 20–25% случаев смерти пациентов, переживших ранний посттрансплантационный период, обусловлены развитием *de novo* опухолей [2, 3].

По сравнению с общей популяцией у реципиентов печени отмечается двукратное увеличение частоты возникновения солидных опухолей и резкое – до 30-кратного – повышение риска развития лимфопролиферативных заболеваний [4–8]. К числу факторов риска возникновения *de novo* злокачественных новообразований после трансплантации печени относятся хроническая иммуносупрессия, употребление алкоголя и табака в анамнезе, онкогенные вирусные инфекции, а также первичное заболевание печени. Настоящий обзор обобщает актуальные данные литературы о частоте, факторах риска, скрининге и подходах к лечению *de novo* злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации печени.

Немеланомные злокачественные опухоли кожи (НМОК) являются наиболее распространенным типом рака среди пациентов европеоидной расы, перенесших трансплантацию солидных органов. Частота развития НМОК у реципиентов печени более чем в 15 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции [9, 10]. Среди пациентов после трансплантации печени наиболее часто встречается плоскоклеточный рак (ПКР), тогда как базальноклеточный рак (БКР) преобладает в общей популяции. Также описаны случаи развития карциномы Меркеля после трансплантации печени [11, 12].

НМОК, как правило, развиваются как позднее осложнение трансплантации, со средним интервалом от момента операции до постановки диагноза около 50 месяцев [13, 14]. Хотя НМОК, как правило, не оказывают существенного влияния на показатели смертности, они могут снижать качество жизни пациентов и требуют регулярного диспансерного наблюдения.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВИДЫ *DE NOVO* ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Улучшение выживаемости пациентов в сочетании с хронической иммуносупрессией привело к увеличению частоты выявления опухолевых осложнений. По данным крупных когортных исследований, риск развития злокачественных новообразований у реципиентов печени значительно превышает показатели в общей популяции, причем спектр опухолей отличается в зависимости от времени после трансплантации, возраста пациента, типа иммуносупрессии и первичного заболевания печени [4–8]. Наиболее часто встречаются опухоли кожи, лимфопролиферативные заболевания и солидные опухоли различных локализаций. На рис. 1 представлены основные факторы риска возникновения злокачественных новообразований после трансплантации печени.

В таблице представлена сводная информация из ретроспективных и проспективных исследований, отражающая частоту и спектр *de novo* злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации печени. В таблице приведены данные по числу наблюдаемых пациентов, длительности наблюдения, интервалу до развития опухолей, общей частоте выявления злокачественных новообразований и их наиболее распространенным видам. Также указаны стандартизированные коэффициенты заболеваемости (SIR), позволяющие сопоставить онкориск у реципиентов с общей популяцией. Наиболее часто встречались рак кожи, посттрансплантационные лимфопролиферативные расстройства, опухоли легких, ЖКТ, головы и шеи. Частота опухолей варьировала от 2 до 30% в зависимости от длительности наблюдения, исходной патологии и популяционных характеристик.

Ниже представлены обобщенные данные литературы о частоте и структуре *de novo* злокачественных новообразований у данной категории пациентов.

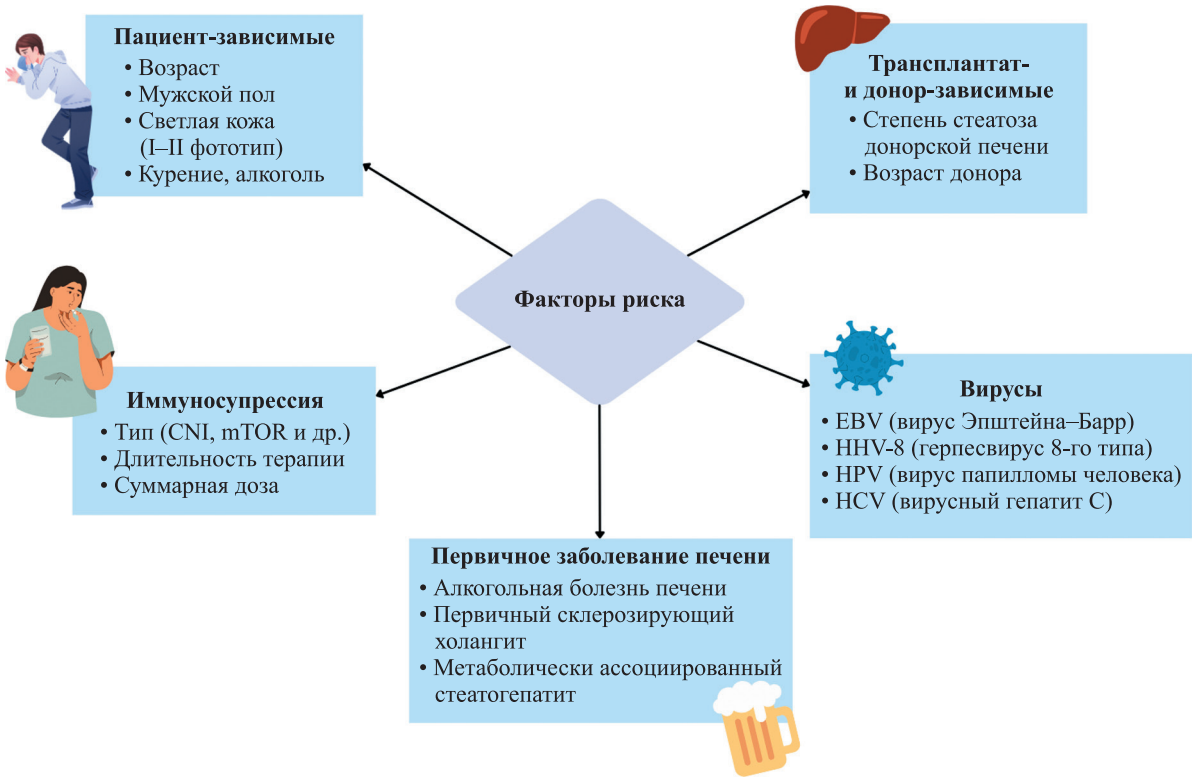


Рис. 1. Основные факторы риска возникновения злокачественных новообразований после трансплантации печени

Fig. 1. Major risk factors for *de novo* malignancies after liver transplantation

Таблица

Распространенность и виды *de novo* злокачественных новообразований после трансплантации печени

Prevalence and types of *de novo* malignancies after liver transplantation

Автор	Страна	Период наблюдения	Число пациентов после ОТП	Период наблюдения (лет)	Интервал до развития *de novo* опухолей (лет)	Общая частота *de novo* опухолей (n, %)	Наиболее распространенные опухоли	Общий стандартизированный коэффициент заболеваемости (SIR)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Frezza et al. [115]	США	До 1992 г.	1657	–	–	64 (3,8)	Базалиома 25%, плоскоклеточный рак (SCC) 20,3%, меланома 6,2%	–
Krynitz et al. [116]	Швеция	1970–2008	1221	20	–	27 (2,2)	Все виды рака: 3,4 (2,9–4,0); без SCC: 2,3 (1,9–2,8); все виды рака кожи: 16 (12–20); SCC: 32 (24–42)	–
Haagsma et al. [117]	Нидерланды	1979–1996	174	5,9	5,1	23 (12)	Рак кожи и губ 52%	4,3
Oo et al. [118]	Великобритания	1982–2004	1778	6,5	–	141 (7,9)	Рак кожи (исключая меланому) 36,1%, лимфома 12,7%, рак толстой кишки 12,7%, рак легких 10%	2,1
Aberg et al. [5]	Финляндия	1982–2005	540	6,3	5,1	39 (7,2)	Немеланомный рак кожи 25,6%, неходжкинская лимфома 20,5%	2,59

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Finkenstedt et al. [51]	Австрия	1982–2007	779	4,1	4,4	105 (12,3)	Рак кожи 17%, рак легких 16%, орофарингеальная карцинома 11%	1,9
Jiang et al. [119]	Канада	1983–1998	2034	3,5 ± 2,8	3,5 ± 2,8	113 (5,5)	Неходжкинская лимфома 35,3%, рак толстой кишки 12,3%, рак легких 8,8%	2,5
Schrem et al. [120]	Германия	1983–2010	2000	7,3	6,8	120 (6)	PTLD 19,12%, рак легких 11,6%, рак толстой кишки 10,8%, гинекологический рак 8,03%, рак молочной железы 6,6%, рак желудка/пищевода 5,8%	2
Galve et al. [121]	Испания	1984–1996	1827	–	2,5 ± 1,8	70 (3,83)	–	–
Mouchli et al. [122]	США	1984–2012	293	11,5	–	73 (25)	PTLD 30,1%, злокачественные опухоли при трансплантации органов (SOT) 63%	–
Sanchez et al. [123]	США	1985–1999	1421	5,5 ± 3,7	–	123 (88)	Рак кожи 32,8%, лимфома 25%, рак легких 8%, рак ободочной кишки 5%	–
Wimmer et al. [124]	Германия	1985–2007	609	4,8	5,7 ± 3,7	87 (14,2)	SCC 15%, базалиома (BCC) 27,6%	–
Taborelli et al. [125]	Италия	1985–2014	2818	НД	НД	244 (8,6)	–	–
Shalaby et al. [126]	Италия	1985–2014	2653	3,6 для ГЦК, 6,6 без ГЦК	2,7 при ГЦК, 4,5 при отсутствии	62 (6,6) при ГЦК, 127 (7,4) без ГЦК	–	–
Jiménez et al. [127]	Испания	1986–2000	505	–	–	62 (12,3)	Рак кожи и саркома Капоши 25,8%, PTLD 21,6%, рак головы и шеи 16%	–
Tjon et al. [128]	Дания	1986–2007	385	–	–	66 (17,1)	Немеланомный рак кожи 55%, PTLD 21%	2,2
Engels et al. [7]	США	1987–2008	37888	–	–	1563 (4,1)	PTLD 23,3%	–
Jonas et al. [129]	Германия	1988–1994	458	4,2	3,6	33 (7,2)	Рак кожи 24%, PTLD 21%, гинекологический рак 21%	–
Kelly et al. [130]	Великобритания	1988–1996	888	–	2 ± 1,5	31 (3,4)	Рак кожи и саркома Капоши 25,8%, рак легких 3%	–
Saigal et al. [14]	Великобритания	1988–1999	1140	–	3,8 ± 2,8	30 (2,6)	Рак кожи 43%, рак ротоглотки 6%, рак мочевого пузыря 6%, острый лейкоз 6%	–
Yao et al. [131]	США	1988–2000	1043	6,7	–	53 (5)	Рак кожи 32%, рак ЖКТ 21%, гематологические опухоли 17%	–
Rademacher et al. [69]	Германия	1988–2006	1616	14	–	322 (19,9)	Рак кожи 25,7%, гематологические опухоли 15,2%, солидные опухоли 60%	–
Watt et al. [37]	США	1990–1994	798	10	–	271 (34)	Рак кожи 54,2%, гематологические опухоли 10,7%, солидные опухоли 35%	–

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Herrero et al. [15]	Испания	1990–2001	187	5,5	–	63 (33)	Кожные новообразования 55,5%, не кожные – 44,4%	–
Ettorre et al. [132]	Италия	1990–2008	1675	5,2	3,2	98 (5,9)	PTLD 18,4%, рак головы и шеи 19,3%, рак легких 13,2%, рак толстой кишки 11,2%, саркома Капоши 6,2%	–
Tajima et al. [133]	Япония	1990–2020	1781	~12	–	153 (8,6)	PTLD 53%, рак толстой кишки 9,1%, легких 7,8%, желудка 7,8%	1993–1995: 8,12; 1996–1998: 3,11; 2005–2007: 1,31; 2008–2010: 1,34; 2014–2016: 2,27; 2017–2019: 2,07
Benlloch et al. [71]	Испания	1991–2001	772	4,3	–	41 (5,3)	Солидные опухоли 75,6%, гематологические опухоли 24,3%	–
Baccarani et al. [8]	Италия	1991–2005	417	6,7	4,2	43 (10,3)	Неходжкинская лимфома 21%, рак головы и шеи 18,6%, саркома Капоши 14%	–
Sanaei et al. [134]	Иран	1992–2012	1700	–	5,5	38 (2,2)	PTLD 63%, рак ЖКТ 10,5%	–
Sérée et al. [101]	Франция	1993–2012	11226	–	–	1200 (10,7)	Рак легких 15,6%, пищевода, желудка, толстой кишки 11,8%, гортани 6,3%, ротовой полости/глотки 6%	Все солидные опухоли: 2,2
Jain et al. [87]	США	1996–2006	1000	6,5 ± 1	3	57 (5,7)	Рак кожи (включая меланому) 38,6%, рак легких 14%, ротоглотки 12,2%	–
Chatrath et al. [1]	США	1997–2004	534	5,7 ± 3,2	4 ± 2,2	80 (15)	Солидные опухоли 50%, рак кожи 30%, гематологические опухоли 20%	3,1
Yeh et al. [135]	Тайвань	1997–2011	2127	4,2	–	111 (5,2)	–	1,5
Park et al. [136]	Южная Корея	1998–2008	1952	3,5 ± 2,8	3,4 ± 2,4	44 (2,3)	Желудок 25%, толстая кишка 20,4%, грудь 9%	Мужчины: 7,7, женщины: 7,3
Egeli et al. [137]	Турция	1998–2016	429	8,6	5,3	9 (2)	Рак легких 44,4%	–
Kobayashi et al. [138]	Япония	1999–2022	70	12,1	–	8 (11,4)	Рак легких 50%, PTLD 37,5%, рак кожи 12,5%	–
Lucidi et al. [139]	Италия	2000–2015	789	6,75	4	67 (5,5)	Рак легких 16,4%, головы и шеи 16,4%, PTLD 13,4%, молочной железы 7,4%	–
Mangus et al. [140]	США	2001–2011	1275	–	–	180 (14)	Рак кожи 59,4%, опухоли ЖКТ 10,5%	–
Yu et al. [141]	Китай	2005–2011	569	3,5 ± 2,2	–	18 (3,2)	PTLD 16,7%	–
Antinucci et al. [142]	Аргентина	2006–2014	159	1,1	1,3	12 (7,5)	Рак кожи 33,3%	–
Tiwari et al. [143]	Индия	2006–2017	2100	3,5	–	21 (1)	Рак ротоглотки 33,3%, легких 19%, SCC 9,5%	–

Новообразования кожи

В ретроспективном исследовании было показано, что частота кожных новообразований после трансплантации печени составляет 14% через 5 лет и 24% через 10 лет, тогда как частота вне кожных опухолей составляет 11 и 22% соответственно [15]. В исследовании с участием 151 пациента после ТП общая частота выявления злокачественных новообразований кожи составила 22,5%, при этом наиболее часто встречалась плоскоклеточная карцинома [16]. В рамках проспективного когортного наблюдения за 161 взрослым пациентом выявлено, что частота предраковых и злокачественных кожных образований увеличивалась с течением времени: 5% на 2–3-м году, 12% на 3–5-м году и 28% после 5 лет наблюдения [17]. Частота собственно злокачественных образований составила 0% на 2–3-м году, 9% на 3–5-м году и 12% после 5 лет после трансплантации.

Саркома Капоши

Саркома Капоши (СК) представляет собой мультифокальное опухолевое поражение кожи и слизистых оболочек, ассоциированное с вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8), и составляет приблизительно 4% всех опухолей у пациентов после трансплантации [18, 19]. Заболевание развивается исключительно у лиц с выраженным иммунодефицитом [20]. Повышенная распространенность СК наблюдается среди представителей этнических групп из регионов с высокой серопревалентностью HHV-8: Центральная и Южная Африка, Средиземноморье, Карибский регион, Ближний Восток [21]. Риск развития СК у реципиентов солидных органов в 500 раз выше, чем в общей популяции [19]. Почти все зарегистрированные случаи СК проявляются кожными поражениями, однако описаны также случаи с висцеральной локализацией и неблагоприятным прогнозом [22].

Гематологические злокачественные новообразования

Посттрансплантационные лимфопролиферативные расстройства (ПТЛПР) являются вторыми по частоте *de novo* опухолями у реципиентов печени. Общая частота ПТЛПР у взрослых колеблется от 1 до 5,5%, а у детей может достигать 15% [4, 23, 24]. Заболевание, как правило, манифестирует в течение первого года после трансплантации, однако может возникать уже через 20 дней или, наоборот, спустя десятилетия. Повышенные дозы иммуносупрессии после трансплантации считаются ключевым фактором риска раннего развития ПТЛПР. Для раннего варианта характерна пролиферация инфицированных вирусом Эпштейна–Барр (EBV) В-лимфоцитов, связанная с глубоким подавлением Т-клеточного звена иммунитета, направленным на предотвращение отторжения трансплантата [25]. Поздние формы ПТЛПР характеризуются агрессивным течением, моноклональной пролиферацией и отсутствием EBV-генома в опухолевых клетках [26–28].

Опухоли солидных органов

Ежегодно примерно у 1% реципиентов печени диагностируются солидные опухоли. Совокупная частота этих новообразований варьирует от 3 до 15% в различные сроки после трансплантации [3, 29]. У пациентов после ТП риск развития солидных опухолей в 2–5 раз выше по сравнению с общей популяцией [30]. В отличие от ПТЛПР опухоли солидных органов преимущественно развиваются спустя более одного года после трансплантации, крайне редко встречаются у детей и чаще наблюдаются у пожилых реципиентов [3]. Повышенный риск отмечается у пациентов с анамнезом алкогольной болезни печени (АБП) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) [31]. Согласно последним данным, солидные опухоли стали наиболее распространенным типом злокачественных новообразований у пациентов после трансплантации печени, превзойдя по частоте опухоли кожи и ПТЛПР [32].

РАК КОЖИ

Факторы риска

К числу факторов риска развития рака кожи у реципиентов печени относятся: пожилой возраст, длительная и интенсивная иммуносупрессивная терапия, инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ), выраженное воздействие ультрафиолетового излучения, склонность к солнечным ожогам (особенно у лиц с II и III фототипами кожи), наличие актинического кератоза в анамнезе, онкологические заболевания в анамнезе, включая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) и другие виды рака, лимфоцитопения CD4, а также голубой цвет глаз [15–17, 33, 34]. Дополнительными факторами риска являются мужской пол, рыжие волосы, европеоидный тип внешности и индукционная терапия моноклональными антителами [3, 16, 35]. Повышенный риск рака кожи отмечается у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу первичного склерозирующего холангита или алкогольной болезни печени, по сравнению с пациентами с другими исходными заболеваниями печени [14, 16, 34, 36, 37].

Циклоспорин А считается одним из наиболее значимых предикторов кожных злокачественных новообразований. Пациенты, получающие циклоспорин, демонстрируют более раннее развитие рака кожи по сравнению с пациентами на такролимусе [16]. Циклоспорин А признан независимым и специфическим фактором риска в посттрансплантационный период [34, 38]. Азатиоприн также ассоциируется с

повышенным риском плоскоклеточного рака кожи у реципиентов органов, включая пациентов после ТП [39–41]. Тем не менее основным фактором риска, вероятно, остается общая степень иммуносупрессии, а не конкретный препарат [20, 42].

Основным этиологическим фактором саркомы Капоши (СК) является инфицирование вирусом герпеса человека 8-го типа, при этом также имеют значение сопутствующие инфекции (вирус гепатита В, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр) [43, 44]. Выраженная иммуносупрессия тесно связана с развитием СК [18]. В связи с этим индивидуализация иммуносупрессивной терапии и ее коррекция при необходимости являются ключевыми аспектами профилактики СК [34]. Хотя продолжаются клинические исследования по новым методам лечения СК, на сегодняшний день наиболее эффективной стратегией признана замена ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, такролимус) на ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) [19, 34, 45, 46].

Скрининг и профилактика

На данный момент существует ограниченное количество данных об эффективности стратегий наблюдения за кожными злокачественными новообразованиями после ТП. Однако важно сохранять онкологическую настороженность и внедрять персонализированные программы скрининга для пациентов с факторами риска [47]. Лица с отягощенным анамнезом (курение, алкоголизм) требуют более частого наблюдения. Минимальный рекомендуемый уровень наблюдения должен соответствовать стандартным онкологическим протоколам для общей популяции [47].

Всем реципиентам печени рекомендуется проходить ежегодный полный осмотр кожи у дерматолога [29, 47, 49, 50]. При наличии факторов риска – каждые 3–6 месяцев, особенно если в анамнезе уже был диагностирован рак кожи, или по рекомендации лечащего врача [17, 32, 47–49]. Врачам следует иметь низкий порог настороженности при выявлении подозрительных кожных образований и проводить биопсию либо удаление при малейшем подозрении на злокачественность [3, 48]. Пациенты должны быть информированы о повышенном риске рака кожи, а также обучены мерам фотозащиты: регулярное использование солнцезащитных средств, головных уборов, защитной одежды и очков [13, 29, 47].

В проспективном когортном исследовании с участием 779 пациентов после ТП у 96 (12,3%) были выявлены 105 злокачественных новообразований. Наиболее частыми были рак кожи (17%), рак легких (16%), опухоли ротоглотки (11%) и рак простаты (11%). У пациентов с ранним выявлением опухолей были благоприятные клинические исходы. Внедрение интенсивного протокола наблюдения позволило увеличить частоту ранней диагностики *de novo* опухолей с 4,9 до 13% и улучшить результаты лечения [51].

Скрининг на СК представляет собой сложную задачу, поскольку уровень вирусной нагрузки HHV-8 у пациентов зачастую низок и выявляется менее чем в половине случаев. Более того, отсутствуют стандартизированные серологические тесты [41, 52–54].

Лечение

В целом лечение злокачественных новообразований у реципиентов печени включает стандартные методы – хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию, как и у иммунокомпетентных пациентов. Однако ключевое отличие заключается в необходимости корректировки иммуносупрессии, особенно при опухолях, чувствительных к уровню иммуносупрессии, таких как СК и ПТЛПР [18].

- **ПКР.** Поверхностные формы лечатся криотерапией, электрокоагуляцией и кюретажем; инвазивные – широким иссечением. Эти опухоли характеризуются агрессивным течением, высоким риском рецидива и метастазирования [55, 56].
- **БКР.** Стандарт – хирургическое удаление. Снижение дозы иммуносупрессии у пациентов с рецидивирующим течением снижает риск новых образований. У пожилых пациентов возможно применение лучевой терапии. При низком риске применяются электродесикация и кюретаж. Также эффективны фотодинамическая терапия, имиквимод и 5-фторурацил [56].
- **Злокачественная меланома.** Лечение включает хирургическое удаление с/без биопсии сигнального лимфоузла и снижение иммуносупрессии [55, 56].
- **Карцинома Меркеля.** Локализованные формы лечатся аналогично пациентам без иммуносупрессии. При метастатическом течении временная отмена CsA может дать положительный эффект. Однако прогноз при иммунодефиците остается неблагоприятным [55, 56].
- **Саркома Капоши.** Нет единых рекомендаций. Методы лечения включают хирургическое удаление, лучевую терапию, инъекции химиопрепаратов, снижение/отмену иммуносупрессии и системную химиотерапию [57]. В ряде случаев полная ремиссия достигалась после снижения иммуносупрессии или перехода на сиролимус [19, 31, 58, 59]. Эффективность mTOR-ингибиторов обусловлена их антиангиогенными свойствами – снижением продукции VEGF и подавлением пролиферации эндотелиальных клеток [60, 61]. Также предполагается, что они тормозят репликацию HHV-8, модулируя экспрессию вирусных белков [62].

Если коррекция иммуносупрессии неэффективна, показано применение системной химиотерапии. Препаратом первой линии является пегилированный липосомальный доксорубицин, обеспечивающий полную или частичную ремиссию примерно у 70% пациентов [56, 63]. Также эффективны винбластин, блеомицин, таксаны, этопозид и гемцитабин. По отдельным данным, профилактическое назначение ганцикловира или других противовирусных препаратов у пациентов с высоким риском может быть полезным [56, 64].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ (ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ) НОВООБРАЗОВАНИЯ

Факторы риска

Благодаря усовершенствованию схем иммуносупрессии и методов поддерживающей терапии общая выживаемость реципиентов трансплантированной печени существенно возросла, что, в свою очередь, увеличило риск развития *de novo* злокачественных новообразований. Агрессивная иммуносупрессия приводит к более выраженному иммунодефициту и ассоциирована с повышенным риском развития посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний, совокупная частота которых в течение 5 лет после ТП составляет около 1–2% [65]. Наибольший риск наблюдается в первый год после трансплантации. Также имеет значение выбор иммуносупрессивного препарата: применение такролимуса связано с более высоким риском ПТЛПР по сравнению с циклоспорином, другим ингибитором кальциневрина [66]. Препараты, подавляющие функцию Т-клеток, в большей степени способствуют развитию ПТЛПР.

Большинство ПТЛПР имеют В-клеточное происхождение и тесно ассоциированы с вирусом Эпштейна–Барр. У реципиентов, отрицательных по EBV, получивших орган от EBV-положительного донора, риск развития ПТЛПР значительно выше из-за отсутствия предшествующего иммунитета [67]. Также серологическая несовместимость по цитомегаловирусу (ЦМВ) может повышать риск. ПТЛПР, не ассоциированные с EBV, встречаются реже и характеризуются иными биологическими особенностями. В отдельных случаях они могут быть связаны с ранее перенесенной и не выявленной на данный момент EBV-инфекцией (рис. 2) [68].

Одноцентровое исследование в Германии выявило более высокую частоту гематологических новообразований у пациентов, перенесших ТП по поводу гепатита С [69]. Подобная зависимость была показана и в систематическом обзоре, предположительно вследствие хронической стимуляции В-клеток при HCV-инфекции [70, 71]. Однако крупное ретроспективное французское исследование не подтвердило наличие статистически значимой связи между HCV

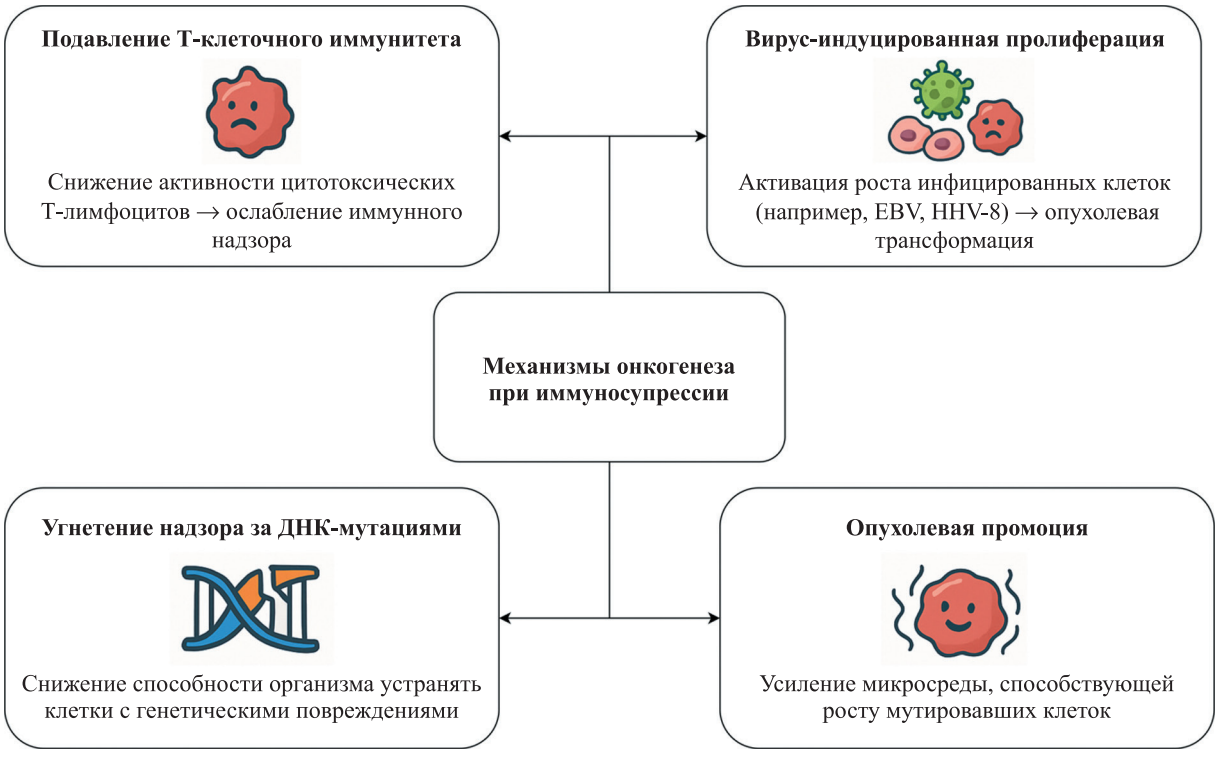


Рис. 2. Ключевые механизмы онкогенеза при иммуносупрессии

Fig. 2. Key mechanisms of oncogenesis during immunosuppression

и повышенной частотой гематологических опухолей после ТП [72].

Иммуносупрессия, необходимая для предотвращения отторжения трансплантата, нарушает естественные механизмы противоопухолевой защиты организма. Подавление Т-клеточного звена иммунной системы ослабляет иммунный надзор за атипичными клетками. Вирусы, персистирующие на фоне иммуносупрессии (например, EBV, HHV-8), стимулируют пролиферацию инфицированных клеток и трансформацию их в опухолевые. Одновременно снижается способность устранять клетки с ДНК-мутациями, что способствует накоплению генетических нарушений. В результате создается микросреда, благоприятствующая опухолевой промоции и прогрессии злокачественного процесса.

Клиническая картина

Обычно ПТЛПР проявляются общими симптомами: лихорадкой, ночной потливостью, потерей массы тела, лимфаденопатией. Примерно в половине случаев наблюдается экстранодальное поражение с вовлечением таких органов, как печень, легкие, центральная нервная система (ЦНС). Лабораторные изменения могут включать немотивированные цитопении, повышение ЛДГ, гиперурикемию, гиперкальциемию и наличие моноклонального белка.

Согласно классификации, выделяют четыре типа ПТЛПР: недеструктивный (ранний), полиморфный, мономорфный и классическую лимфому Ходжкина [73]. Ранний тип характеризуется доброкачественной поликлональной пролиферацией без разрушения нормальной архитектуры тканей. Полиморфный тип включает клетки, не соответствующие критериям В-клеточной или T/NK-клеточной лимфомы у иммунокомпетентных лиц. Мономорфный тип соответствует диагностическим критериям лимфом, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, миелому, Т-клеточные лимфомы. Классическая лимфома Ходжкина – самая редкая форма ПТЛПР. Неблагоприятный прогноз отмечается при высоком индексе международного прогноза, массивных образованиях, EBV-негативности, поражении ЦНС и костного мозга, а также при ранней манифестации заболевания после ТП [74].

Скрининг и профилактика

Унифицированных рекомендаций по скринингу ПТЛПР после ТП в настоящее время не существует; протоколы зависят от конкретного учреждения. Раннее снижение или отмена иммуносупрессии в сочетании с противовирусной профилактикой может снизить риск развития ПТЛПР. Поддержание минимально эффективной концентрации иммуносупрессивных препаратов без увеличения риска отторжения трансплантата также снижает частоту ПТЛПР. По возможности следует избегать назначения EBV-позитивных доноров для EBV-негативных реципиентов. Регулярный мониторинг ДНК EBV в крови и корректировка иммуносупрессии при нарастании вирусной нагрузки позволяют предупредить манифестацию ПТЛПР [75]. В отдельных случаях вирусной реактивации может быть показано введение моноклонального антитела к CD20 – ритуксимаба. Поскольку большинство случаев ПТЛПР возникает в течение первого года после ТП, на этом этапе необходим особенно тщательный мониторинг, который может быть ослаблен со временем.

Лечение

У пациентов после ТП с общими симптомами при отсутствии инфекционного или отторжительного генеза необходимо исключить ПТЛПР. Диагностика включает определение уровня ЛДГ, ПЭТ-КТ, определение вирусной нагрузки EBV. При подозрении на поражение ЦНС – МРТ головного мозга и анализ цереброспинальной жидкости.

Цель лечения – достижение полной ремиссии при минимальных побочных эффектах. Антивирусная терапия при EBV-положительных формах ПТЛПР неэффективна. Большинство пациентов отвечают на снижение иммуносупрессии – отмену антиметаболитов (азатиоприн, микофенолат) и снижение дозы ингибиторов кальциневрина – на 25–50%. Важна тесная междисциплинарная работа с трансплантационной командой. Выбор терапии зависит от подтипа ПТЛПР. Ранние формы могут полностью регрессировать за 3–5 недель только на фоне снижения иммуносупрессии [76]. Полиморфные формы требуют применения ритуксимаба, а при рефрактерности – химиотерапии. При мономорфных формах показано проведение хемоиммунотерапии первой линии. В ряде клиник после завершения химиотерапии пациенты переводятся на mTOR-ингибиторы и низкие дозы преднизолона, с полной отменой ингибиторов кальциневрина и антиметаболитов.

Комбинация ритуксимаба с редукцией иммуносупрессии достоверно увеличивает общую выживаемость до 73% по сравнению с 33% при одной лишь редукции [77]. В исследовании PTLD-1 последовательное введение четырех курсов ритуксимаба с последующим назначением схемы CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) позволило достичь полной ремиссии у 57% пациентов [78]. У пациентов, достигших ремиссии после ритуксимаба, применялась поддерживающая терапия; при отсутствии ремиссии – переход к R-CHOP. Таким образом, около 25% пациентов не нуждались в химиотерапии, медиана общей выживаемости составила 6,6 года [79]. Альтернативно для высокоагрессивных форм с перестройками BCL2/MYC применяется схема R-EPOCH [80].

Комбинации ритуксимаб/ибрутиниб и ритуксимаб/брентуксимаб ведотин не показали преимущества и сопровождаются выраженными побочными эффектами, особенно при применении брентуксимаба [81, 82]. Хирургическое лечение проводится редко и обычно ограничено случаями с желудочно-кишечным поражением при риске обструкции или перфорации.

Рецидив ПТЛПР после химиотерапии представляет серьезную проблему. В ретроспективном исследовании у пациентов с рецидивом EBV+ ПТЛПР медиана общей выживаемости составила 4,1 месяца [83]. В фазе III исследования ALLELE оценивалась терапия tabelecleucel – HLA-совместимыми EBV-специфичными Т-клетками, что привело к полной ремиссии у 12 из 43 пациентов и послужило основанием для одобрения препарата Европейским агентством по лекарственным средствам в 2022 году [84]. Также в лечении рецидива можно использовать брентуксимаб. В отдельных случаях применялась эпигенетическая терапия (ингибитор гистондеацетилазы Nanatinostat + валганцикловир), что дало частичный эффект у 1 из 4 пациентов [85]. Варианты спасательной терапии включают платиновые схемы, CAR-T и аутологичную трансплантацию стволовых клеток, в зависимости от биологии заболевания и состояния пациента.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

Факторы риска

Опухоли головы и шеи / опухоли верхних дыхательно-пищеварительных путей

Эти опухоли ассоциированы с курением и злоупотреблением алкоголем и развиваются из тканей дыхательной и пищеварительной систем: губ, полости рта, языка, носа, глотки, голосовых связок, пищевода и трахеи. У пациентов с алкогольным циррозом, перенесших трансплантацию печени, значительно выше риск развития ротоглоточного рака по сравнению с пациентами, трансплантированными по другим причинам [20, 29]. В одном центре не было выявлено ни одного случая ротоглоточного рака у пациентов без анамнеза курения или алкоголизма [86]. Курение достоверно ассоциировано с раком языка и гортани, и его канцерогенное действие, выявленное в общей популяции, полностью применимо и к реципиентам ТП [87]. Разграничить влияние курения и алкоголя как факторов риска трудно, поскольку алкоголь усиливает канцерогенное действие табака, а злоупотребление этими веществами часто сочетается [18].

Рак легкого

Основные факторы риска – длительный срок после трансплантации, алкогольный цирроз печени как показание к ТП и длительный анамнез курения [44, 88, 89]. У пациентов с алкогольным циррозом, перенесших ТП, риск развития рака легкого увеличивается в 2–4 раза [1, 29]. Согласно базе данных Национального института диабета, пищеварения и болезней почек США, пациенты с алкогольным циррозом имели наибольший риск развития рака легкого: 2,0 и 4,8% через 5 и 10 лет соответственно против 0,15 и 1,3% у пациентов с неалкогольными причинами ТП [37]. Как и в общей популяции, курение достоверно связано с риском рака легкого у реципиентов ТП [1, 18, 44, 87]. У пациентов, получивших трансплантацию по поводу алкогольного цирроза, частота рака легкого выше, чем у пациентов с другими показаниями к ТП [18, 90].

Опухоли желудочно-кишечного тракта

Основные факторы риска – длительность наблюдения, курение, алкоголизм, первичный склерозирующий холангит (с воспалительным заболеванием кишечника или без него), ожирение, диабет и стеатогепатит, ассоциированный с метаболическими нарушениями (MASH). У пациентов с ПСХ риск колоректального рака после ТП превышает 10-летний риск в общей популяции уже через 5,75 года у мужчин и через 3,25 года у женщин. При наличии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) риск возрастает в 2 раза (ОР = 2,06; 95% ДИ: 1,03–4,15; p = 0,042) [91]. Диагноз ПСХ и метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАС) также ассоциированы с повышенным риском рака поджелудочной железы. Повышенная частота рака желудка после ТП может быть связана с иммуносупрессией и циррозом [92]. Согласно ретроспективному исследованию 9724 пациентов, к факторам риска рецидива ГЦК относятся: возраст донора >60 лет, наличие у донора диабета, ИМТ ≥35 кг/м^2, выраженный стеатоз трансплантата и забор органа после остановки сердца с длительной ишемией [93]. Также значимыми факторами остаются активные инфекции HBV/HCV и воздействие канцерогенов.

Мочеполовая система

Исследования показали, что у реципиентов ТП повышен риск рака почки и мочевого пузыря по сравнению с общей популяцией [6, 7, 94]. Особенно подвержены этому пациенты с анамнезом почечно-клеточного рака, болезнью Гиппеля–Линдау, хронической болезнью почек и поликистозом почек. Рак мочевого пузыря у пациентов после ТП отличается более агрессивным течением и худшим прогнозом [95]. Однако специфическая смертность от рака простаты у пациентов после ТП не повышена [96].

Гинекологические опухоли

У реципиенток печени повышен риск развития рака шейки матки и вульвы. Это связано с наличием в анамнезе дисплазии шейки матки и персистенцией ВПЧ-инфекции. Иммуносупрессия способствует реактивации онкогенных штаммов ВПЧ и нарушает элиминацию вируса, повышая риск неоплазии [97].

Скрининг и профилактика

Все пациенты после трансплантации печени должны получать информацию о необходимости отказа от курения и алкоголя. Для скрининга рака легкого рекомендовано следовать общепринятым протоколам, поскольку более частые обследования не доказали увеличения выживаемости у данной группы пациентов [98, 99]. Ежегодные осмотры полости рта рекомендованы всем реципиентам. Пациенты с высоким риском (курящие, с ВПЧ-инфекцией) должны ежегодно проходить расширенное ЛОР-обследование [49, 100].

Пациенты с ВЗК должны проходить ежегодную колоноскопию, а при ПСХ без ВЗК – раз в 3–5 лет [101, 102]. Пациентам с МАС или перенесенной ГЦК после 50 лет рекомендована колоноскопия раз в 5 лет [49, 91]. Европейская ассоциация урологии рекомендует ежегодное УЗИ почек пациентам с ранее выявленным ПКР, болезнью Гиппеля–Линдау или аутосомно-доминантным поликистозом почек [103]. Скрининг рака шейки и вульвы должен соответствовать протоколам для женщин с иммуносупрессией [104].

Лечение

Первым этапом лечения *de novo* солидных опухолей у реципиентов ТП является снижение дозы иммуносупрессии до минимально эффективной. Несмотря на отсутствие РКИ, ретроспективные исследования показали снижение смертности на 55–75% при переходе с ингибиторов кальциневрина (ИКН) на ингибиторы mTOR [105, 106].

Хирургическое лечение проводится по тем же принципам, что и в общей популяции, однако у пациентов после ТП выше риск инфекций и 90-дневной послеоперационной смертности [107]. При раннем выявлении рак легкого может быть радикально удален хирургически. При сопутствующих заболеваниях возможно выполнение сублобарной резекции в сочетании с лучевой терапией [108]. При распространенных формах лечение проводится по типу популяционного – резекция при немелкоклеточном раке и химио-/лучевая терапия при мелкоклеточном [109].

При раке пищевода и желудка показана эзофагэктомия или гастрэктомия, в зависимости от локализации. При ранних стадиях возможна эндоскопическая резекция [110, 111]. Также применяются хирургическое и эндоскопическое удаление, химиотерапия и лучевая терапия [112, 113].

При раке поджелудочной железы проводится хирургическое лечение, иногда с неоадъювантной терапией, однако прогноз хуже, чем при спорадических формах. Опухоли верхних дыхательных путей (полость рта, ротоглотка, гортань) требуют хирургического лечения, часто в комбинации с химио- и/или лучевой терапией. Раннее выявление существенно повышает выживаемость [114].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак кожи, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания и опухоли солидных органов являются наиболее частыми *de novo* злокачественными новообразованиями у пациентов после трансплантации печени и основными причинами заболеваемости и смертности в данной популяции. Ключевыми патогенетическими факторами выступают иммуносупрессия и персистирующие онкогенные вирусы. Дополнительными значимыми факторами риска являются пожилой возраст, мужской пол, курение, злоупотребление алкоголем, наличие первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника.

В последние годы достигнут прогресс в разработке рекомендаций по скринингу, однако для дальнейшего улучшения прогноза необходимо внедрение схем с пониженной иммуносупрессией или альтернативных препаратов, а также строгое соблюдение протоколов обследования, основанных на стратификации риска. Скрининговые мероприятия должны быть индивидуализированы с учетом конкретных факторов риска каждого пациента.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Готье С, Мойсюк Я, Попцов В, Корнилов М, Цирульникова О, Ярошенко Е* и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (1): 6–14. *Gautier S, Moysyuk Y, Poptsov V, Kornilov M, Tsirulnikova O, Yaroshenko E et al*. One hundred deceased donor liver transplantations at a single center. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012; 14 (1): 6–14. (In Russ.). https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-1-6-14.
2. *Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR et al*. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl*. 2001 Sep; 7 (9): 811–815. doi: 10.1053/jlts.2001.27084.

3. *Chandok N, Watt KD*. Burden of *de novo* malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl*. 2012 Nov; 18 (11): 1277–1289. doi: 10.1002/lt.23531.
4. *Taylor AL, Marcus R, Bradley JA*. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Oct; 56 (1): 155–167. doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.015.
5. *Aberg F, Pukkala E, Höckerstedt K, Sankila R, Isoniemi H*. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl*. 2008 Oct; 14 (10): 1428–1436. doi: 10.1002/lt.21475.
6. *Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B et al*. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003 Oct 6; 89 (7): 1221–1227. doi: 10.1038/sj.bjc.6601219.
7. *Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ et al.* Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2; 306 (17): 1891–1901. doi: 10.1001/jama.2011.1592.
8. *Baccarani U, Piselli P, Serraino D, Adani GL, Lorenzin D, Gambato M et al.* Comparison of *de novo* tumours after liver transplantation with incidence rates from Italian cancer registries. *Dig Liver Dis*. 2010 Jan; 42 (1): 55–60. doi: 10.1016/j.dld.2009.04.017.
9. *Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S*. Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today? *Am J Transplant*. 2008 Nov; 8 (11): 2192–2198. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02386.x.
10. *Ciążyńska M, Kamińska-Winciorek G, Lange D, Lewandowski B, Reich A, Sławińska M et al.* The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer. *Sci Rep*. 2021 Feb 22; 11 (1): 4337. doi: 10.1038/s41598-021-83502-8.
11. *Modaresi Esfeh J, Hanouneh IA, Dalal D, Tabba A, Lopez R, Pagadala M et al.* The incidence and risk factors of *de novo* skin cancer in the liver transplant recipients. *Int J Organ Transplant Med*. 2012 Nov 1; 3 (4): 157–163. PMID: 25013641.
12. *Akdag D, Rasmussen A, Nielsen SD, Møller DL, Togsverd-Bo K, Wenande E et al*. Early results of a screening program for skin cancer in liver transplant recipients: a cohort study. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 20; 16 (6): 1224. doi: 10.3390/cancers16061224.
13. *Desai R, Neuberger J*. Donor transmitted and *de novo* cancer after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28; 20 (20): 6170–6179. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6170.
14. *Saigal S, Norris S, Muiesan, Rela M, Heaton N, O'Grady J.* Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002 May; 8 (5): 482–487. doi: 10.1053/jlts.2002.32977.
15. *Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J*, *Sangro B, Pardo F, Rotellar F et al*. *De novo* neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl*. 2005 Jan; 11 (1): 89–97. doi: 10.1002/lt.20319.
16. *Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB*. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002 Oct; 8 (10): 939–944. doi: 10.1053/jlts.2002.35551.
17. *Belloni-Fortina A, Piaserico S, Bordignon M*, *Gambato M, Senzolo M, Russo FP et al.* Skin cancer and other cutaneous disorders in liver transplant recipients. *Acta Derm Venereol*. 2012 Jul; 92 (4): 411–415. doi: 10.2340/00015555-1316.
18. *Burra P, Rodriguez-Castro KI*. Neoplastic disease after liver transplantation: focus on *de novo* neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 7; 21 (29): 8753–8768. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8753.
19. *Salimov U, Balachandran P, Semash K*. Kaposi sarcoma of a liver graft in living donor liver transplantation: a rare case report. *Clin Transplant Res*. 2025 Mar 31; 39 (1): 77–83. doi: 10.4285/ctr.24.0030.
20. *Mukthinuthalapati PK, Gotur R, Ghabril M*. Incidence, risk factors and outcomes of *de novo* malignancies post liver transplantation. *World J Hepatol*. 2016 Apr 28; 8 (12): 533–544. doi: 10.4254/wjh.v8.i12.533.
21. *Penn I.* Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation*. 1997 Sep 15; 64 (5): 669–673. doi: 10.1097/00007890-199709150-00001.
22. *García-Sesma A, Jiménez C, Loinaz C*, *Meneu JC, Colina F, Marqués E et al.* Kaposi's visceral sarcoma in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2003 Aug; 35 (5): 1898–1899. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00638-9.
23. *Opelz G, Döhler B*. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004 Feb; 4 (2): 222–230. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x.
24. *Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X*, *Fieuws S, Wlodarska I, Morscio J et al*. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov; 54 (11): 2433–2440. doi: 10.3109/10428194.2013.780655.
25. *Leblond V, Davi F, Charlotte F*, *Dorent R, Bitker MO, Sutton L et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein–Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol*. 1998 Jun; 16 (6): 2052–2059. doi: 10.1200/JCO.1998.16.6.2052.
26. *Dotti G, Fiocchi R, Motta T*, *Gamba A, Gotti E, Gridelli B et al.* Epstein–Barr virus-negative lymphoproliferate disorders in long-term survivors after heart, kidney, and liver transplant. *Transplantation*. 2000 Mar 15; 69 (5): 827–833. doi: 10.1097/00007890-200003150-00027.
27. *Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A*, *Frizzera G, Chen J, Rose EA, Michler RE.* Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood*. 1995 Jan 15; 85 (2): 552–565. https://doi.org/10.1182/blood.V85.2.552.bloodjournal852552.
28. *Dotti G, Fiocchi R, Motta T*, *Mammana C, Gotti E, Riva S et al.* Lymphomas occurring late after solid-organ transplantation: influence of treatment on the clinical outcome. *Transplantation*. 2002 Oct 27; 74 (8): 1095–1102. doi: 10.1097/00007890-200210270-00007.
29. *Singh A, De A, Singh V*. Post-transplant malignancies in alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr 5; 5: 30. doi: 10.21037/tgh.2019.11.18.

30. *Carenco C, Faure S, Ursic-Bedoya J*, *Herrero A, Pageaux GP*. Solid, non-skin, post-liver transplant tumors: key role of lifestyle and immunosuppression management. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7; 22 (1): 427–434. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.42.
31. *Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC*. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Oct; 56 (1): 87–99. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.12.011.
32. *Fuochi E, Anastasio L, Lynch EN*, *Campani C, Dragoni G, Milani S et al*. Main factors influencing long-term outcomes of liver transplantation in 2022. *World J Hepatol*. 2023 Mar 27; 15 (3): 321–352. doi: 10.4254/wjh.v15.i3.321.
33. *Doycheva I, Amer S, Watt KD*. *De novo* malignancies after transplantation: risk and surveillance strategies. *Med Clin North Am*. 2016 May; 100 (3): 551–567. doi: 10.1016/j.mcna.2016.01.006.
34. *Manzia TM, Angelico R, Gazia C*, *Lenci I, Milana M, Ademoyero OT et al. De novo* malignancies after liver transplantation: the effect of immunosuppression – personal data and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 21; 25 (35): 5356–5375. doi: 10.3748/wjg.v25.i35.5356.
35. *Berg D, Otley CC*. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul; 47 (1): 1–17; quiz 18–20. doi: 10.1067/mjd.2002.125579.
36. *Jiménez-Romero C, Manrique Municio A, Marqués Medina E*, *Colina F, Ortega Domene P, Gómez Sanz R et al.* Incidence of *de novo* nonmelanoma skin tumors after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Transplant Proc*. 2006 Oct; 38 (8): 2505–2507. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.08.065.
37. *Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK*, *Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ*. Long-term probability of and mortality from *de novo* malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009 Dec; 137 (6): 2010–2017. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.070.
38. *Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N.* Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg*. 2004 Apr; 30 (4 Pt 2): 628–633. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30148.x.
39. *O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X*, *Montaner B, Xu YZ, Harwood CA et al.* Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*. 2005 Sep 16; 309 (5742): 1871–1874. doi: 10.1126/science.1114233.
40. *Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT*, *Isbel NM, Green AC*. Azathioprine and risk of skin cancer in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2016 Dec; 16 (12): 3490–3503. doi: 10.1111/ajt.13863.
41. *Burra P, Shalaby S, Zanetto A*. Long-term care of transplant recipients: *de novo* neoplasms after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018 Apr; 23 (2): 187–195. doi: 10.1097/MOT.0000000000000499.
42. *Tessari G, Naldi L, Boschiero L*, *Nacchia F, Fior F, Forni A et al*. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol*. 2010 Mar; 146 (3): 294–299. doi: 10.1001/archdermatol.2009.377.
43. *Aseni P, Vertemati M, Minola E*, *Arcieri K, Bonacina E, Camozzi M et al*. Kaposi's sarcoma in liver transplant recipients: morphological and clinical description. *Liver Transpl*. 2001 Sep; 7 (9): 816–823. doi: 10.1053/jlts.2001.26925.
44. *Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Cambra-Molero F*, *Calvo-Pulido J, García-Sesma Á, Abradelo-Usera M et al*. Incidence, risk factors and outcome of *de novo* tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis. *World J Hepatol*. 2015 May 8; 7 (7): 942–953. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.942.
45. *Piselli P, Busnach G, Citterio F*, *Frigerio M, Arbustini E, Burra P et al.* Risk of Kaposi sarcoma after solid-organ transplantation: multicenter study in 4,767 recipients in Italy, 1970–2006. *Transplant Proc*. 2009 May; 41 (4): 1227–1230. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.03.009.
46. *Stallone G, Schena A, Infante B*, *Di Paolo S, Loverre A, Maggio G et al.* Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31; 352 (13): 1317–1323. doi: 10.1056/NEJMoa042831.
47. *Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, Soin AS*. Extrahepatic malignancies and liver transplantation: current status. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 Jul-Aug; 11 (4): 494–500. doi: 10.1016/j.jceh.2020.10.008.
48. *Pillai AA*. Management of *de novo* malignancies after liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Jan; 29 (1): 38–41. doi: 10.1016/j.trre.2014.11.002.
49. *Colmenero J, Tabrizian P, Bhangui P*, *Pinato DJ, Rodríguez-Perálvarez ML, Sapisochin G et al*. *De novo* malignancy after liver transplantation: risk assessment, prevention, and management – guidelines from the ILTS-SETH Consensus Conference. *Transplantation*. 2022 Jan 1; 106 (1): e30–e45. doi: 10.1097/TP.0000000000003998.
50. *Lucey MR, Terrault N, Ojo L*, *Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW*. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jan; 19 (1): 3–26. doi: 10.1002/lt.23566.
51. *Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W et al.* Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of *de novo* malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Oct; 9 (10): 2355–2361. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02766.x.
52. *Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P*, *Stegmann K, Bradshaw D, Nelson M, Bower M.* The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med*. 2016 Jan; 17 (1): 56–61. doi: 10.1111/hiv.12273.
53. *Len O, Garzoni C, Lumbreras C*, *Molina I, Meije Y, Pahissa A et al.* Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Sep; 20 Suppl 7: 10–18. doi: 10.1111/1469-0691.12557.

54. *Chiereghin A, Barozzi P, Petrisli E*, *Piccirilli G, Gabrielli L, Riva G et al*. Multicenter prospective study for laboratory diagnosis of HHV8 infection in solid organ donors and transplant recipients and evaluation of the clinical impact after transplantation. *Transplantation*. 2017 Aug; 101 (8): 1935–1944. doi: 10.1097/TP.0000000000001740.
55. *Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM*. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol*. 2007 Oct; 8 (10): 921–932. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70315-7.
56. *Shalaby S, Burra P. De novo* and recurrent malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020 Jun-Aug; 46–47: 101680. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101680.
57. *Benhammane H, Mentha G, Tschanz E*, *El Mesbahi O, Dietrich PY*. Visceral Kaposi's sarcoma related to human herpesvirus-8 in liver transplant recipient: case report and literature review. *Case Rep Oncol Med*. 2012; 2012: 137291. https://doi.org/10.1155/2012/137291.
58. *Schneider JW, Dittmer DP*. Diagnosis and treatment of Kaposi sarcoma. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Aug; 18 (4): 529–539. doi: 10.1007/s40257-017-0270-4.
59. *Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV*. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplantation*. 2004 Mar 15; 77 (5): 760–762. doi: 10.1097/01.tp.0000115344.18025.0b.
60. *Lebbé C, Euvrard S, Barrou B*, *Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D et al.* Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant*. 2006 Sep; 6 (9): 2164–2168. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01412.x.
61. *Stallone G, Infante B, Grandaliano G*, *Schena FP, Gesualdo L.* Kaposi's sarcoma and mTOR: a crossroad between viral infection neoangiogenesis and immunosuppression. *Transpl Int*. 2008 Sep; 21 (9): 825–832. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00697.x.
62. *Nichols LA, Adang LA, Kedes DH*. Rapamycin blocks production of KSHV/HHV8: insights into the anti-tumor activity of an immunosuppressant drug. *PLoS One*. 2011 Jan 14; 6 (1): e14535. doi: 10.1371/journal.pone.0014535.
63. *Di Trolio R, Di Lorenzo G, Delfino M, De Placido S.* Role of pegylated lyposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi's sarcoma: a systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006 Apr-Jun; 19 (2): 253–263. doi: 10.1177/039463200601900202.
64. *Verucchi G, Calza L, Trevisani F*, *Zambruni A, Tadolini M, Giuliani R et al.* Human herpesvirus-8-related Kaposi's sarcoma after liver transplantation successfully treated with cidofovir and liposomal daunorubicin. *Transpl Infect Dis*. 2005 Mar; 7 (1): 34–37. doi: 10.1111/j.1399-3062.2005.00081.x.
65. *Penn I.* Posttransplantation *de novo* tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg*. 1996 Jan; 2 (1): 52–59. doi: 10.1002/lt.500020109.
66. *Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA*, *Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV et al*. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004 Jan; 4 (1): 87–93. doi: 10.1046/j.1600-6135.2003.00274.x.
67. *Walker RC, Marshall WF, Strickler JG*, *Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM et al.* Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis*. 1995 May; 20 (5): 1346–1353. doi: 10.1093/clinids/20.5.1346.
68. *Craig FE, Johnson LR, Harvey SA*, *Nalesnik MA, Luo JH, Bhattacharya SD, Swerdlow SH.* Gene expression profiling of Epstein–Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol*. 2007 Sep; 16 (3): 158–168. doi: 10.1097/PDM.0b013e31804f54a9.
69. *Rademacher S, Seehofer D, Eurich D*, *Schoening W, Neuhaus R, Oellinger R et al*. The 28-year incidence of *de novo* malignancies after liver transplantation: a single-center analysis of risk factors and mortality in 1616 patients. *Liver Transpl*. 2017 Nov; 23 (11): 1404–1414. doi: 10.1002/lt.24795.
70. *Chak E, Saab S.* Risk factors and incidence of *de novo* malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int*. 2010 Oct; 30 (9): 1247–1258. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02303.x.
71. *Benlloch S, Berenguer M, Prieto M*, *Moreno R, San Juan F, Rayón M et al. De novo* internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant*. 2004 Apr; 4 (4): 596–604. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00380.x.
72. *Altieri M, Sérée O, Lobbedez T*, *Segol P, Abergel A, Blaizot X et al*. Risk factors of *de novo* malignancies after liver transplantation: a French national study on 11004 adult patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 Jul; 45 (4): 101514. doi: 10.1016/j.clinre.2020.07.019.
73. *Campo E, Jaffe ES, Cook JR*, *Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC et al*. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Sep 15; 140 (11): 1229–1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
74. *Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM*, *Ross CW, Kaminski MS, Blayney DW*. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10; 27 (20): 3354–3362. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0857.
75. *San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH*, *Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Comoli P et al*. Current preventive strategies and management of Epstein–Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jun; 21 (6): 604.e1–604.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.002.
76. *Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE*, *Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BG et al*. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation*. 2001 Apr 27; 71 (8): 1076–1088. doi: 10.1097/00007890-200104270-00012.
77. *Evens AM, David KA, Helenowski I*, *Nelson B, Kaufman D, Kircher SM et al*. Multicenter analysis of

80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20; 28 (6): 1038–1046. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4961.

78. *Trappe R, Oertel S, Leblond V*, *Mollee P, Sender M, Reinke P et al*. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Feb; 13 (2): 196–206. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70300-X.
79. *Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H*, *Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM et al.* Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10; 35 (5): 536–543. doi: 10.1200/JCO.2016.69.3564.
80. *Ford M, Orlando E, Jin Z*, *Lipsky AH, Sawas A, Pro B, Amengual JE.* Treatment modalities effect on outcome in post-transplant lymphoproliferative disorder. *Blood*. 2022; 140 (1): 3794–3795. doi: 10.1182/blood-2022-163813.
81. *Chaganti S, Maycock S, Mcilroy G*, *Iqbal WA, Mason J, Kanfer E et al*. Risk-Stratified Sequential Treatment with Ibrutinib and Rituximab (IR) and IR-CHOP for De-Novo Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder: Results of the TIDaL Trial. *Blood*. 2021 Nov 23; 138 (1): 2492. doi: 10.1182/blood-2021-146494.
82. *Pearse WB, Petrich AM, Gordon LI*, *Karmali R, Winter JN, Ma S et al*. A phase I/II trial of brentuximab vedotin plus rituximab as frontline therapy for patients with immunosuppression-associated CD30+ and/or EBV+ lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2021 Dec; 62 (14): 3493–3500. doi: 10.1080/10428194.2021.1957867.
83. *Dharnidharka V, Thirumalai D, Jaeger U*, *Zhao W, Dierickx D, Xun P et al*. Clinical Outcomes of Solid Organ Transplant Patients with Epstein–Barr Virus-Driven (EBV+) Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder Who Fail Rituximab Plus Chemotherapy: A Multinational, Retrospective Chart Review Study. *Blood*. 2021; 138 (1): 2528. doi: 10.1182/blood-2021-147307.
84. *Mahadeo KM, Baiocchi RA, Beitinjaneh A*, *Chaganti S, Choquet S, Dierickx D et al*. New and Updated Results from a Multicenter, Open-Label, Global Phase 3 Study of Tabelecleucel (Tab-cel) for Epstein–Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell or Solid Organ Transplant after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE). *Blood*. 2022; 140 (1): 10374–10376. doi: 10.1182/blood-2022-157766.
85. *Haverkos BM, Alpdogan O, Baiocchi R, Brammer JE, Feldman TA, Capra M et al.* Nanatinostat (Nstat) and Valganciclovir (VGCV) in Relapsed/Refractory Epstein–Barr Virus-Positive Lymphomas: Final Results from the Phase 1b/2 VT3996-201 Study. *Blood*. 2021; 138 (1): 623. doi: 10.1182/blood-2021-152603.
86. *Schmilovitz-Weiss H, Mor E, Sulkes J*, *Bar-Nathan N, Shaharabani E, Melzer E et al. De novo* tumors after liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2003 Mar; 35 (2): 665–666. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00089-7.
87. *Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA*, *Youk A, Marsh G, Reyes J et al*. Comparative incidence of *de novo* non-lymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation*. 1998 Nov 15; 66 (9): 1193–1200. doi: 10.1097/00007890-199811150-00014.
88. *Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo* malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl*. 2001 Nov; 7 (11 Suppl 1): S109–S118. doi: 10.1053/jlts.2001.28645.
89. *Herrero JI, Pardo F, D'Avola D*, *Alegre F, Rotellar F, Iñarrairaegui M et al.* Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl*. 2011 Apr; 17 (4): 402–408. doi: 10.1002/lt.22247.
90. *Jiménez C, Manrique A, Marqués E*, *Ortega P, Loinaz C, Gómez R et al*. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. *Transpl Int*. 2007 Jan; 20 (1): 57–63. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00397.x.
91. *Nasser-Ghodsi N, Mara K, Watt KD*. *De novo* Colorectal and Pancreatic Cancer in Liver-Transplant Recipients: Identifying the Higher-Risk Populations. *Hepatology*. 2021 Aug; 74 (2): 1003–1013. doi: 10.1002/hep.31731.
92. *Gong CS, Yoo MW, Kim BS*, *Hwang S, Kim KH, Yook JH et al*. *De novo* Gastric Cancer After Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2016 Jun 23; 21: 386–391. doi: 10.12659/aot.897595.
93. *Orci LA, Berney T, Majno PE*, *Lacotte S, Oldani G, Morel P et al*. Donor characteristics and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Surg*. 2015 Sep; 102 (10): 1250–1257. doi: 10.1002/bjs.9868.
94. *Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C*. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*. 2010 Aug; 10 (8): 1889–1896. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x.
95. *Miao Y, Everly JJ 2nd, Gross TG*, *Tevar AD, First MR, Alloway RR, Woodle ES. De novo* cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation*. 2009 May 15; 87 (9): 1347–1359. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a238f6.
96. *Liauw SL, Ham SA, Das LC*, *Rudra S, Packiam VT, Koshy M et al.* Prostate Cancer Outcomes Following Solid-Organ Transplantation: A SEER-Medicare Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Aug 1; 112 (8): 847–854. doi: 10.1093/jnci/djz221.
97. *Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N*, *de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ et al*. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 1; 2: 16086. doi: 10.1038/nrdp.2016.86.
98. *Herrero JI, Bastarrika G, D'Avola D*, *Montes U, Pueyo J, Iñarrairaegui M et al.* Lung cancer screening with low-radiation dose computed tomography after

liver transplantation. *Ann Transplant*. 2013 Oct 29; 18: 587–592. doi: 10.12659/AOT.884021.

99. *Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF*, *Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al*. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999 Jul 10; 354 (9173): 99–105. doi: 10.1016/S0140-6736(99)06093-6.
100. *Renaud L, Hilleret MN, Thimonier E*, *Guillaud O, Arbib F, Ferretti G et al*. *De novo* Malignancies Screening After Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease: A Comparative Opportunistic Study. *Liver Transpl*. 2018 Dec; 24 (12): 1690–1698. doi: 10.1002/lt.25336.
101. *Sérée O, Altieri M, Guillaume E*, *De Mil R, Lobbedez T, Robinson P et al*. Long-term risk of solid organ *de novo* malignancies after liver transplantation: a French national study on 11,226 patients. *Liver Transpl*. 2018 Oct; 24 (10): 1425–1436. doi: 10.1002/lt.25310.
102. *Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD*. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2011 Nov; 54 (5): 1842–1852. doi: 10.1002/hep.24570.
103. *Kälble T, Lucan M, Nicita G*, *Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M.* European Association of Urology. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol*. 2005 Feb; 47 (2): 156–166. doi: 10.1016/j.eururo.2004.02.009.
104. *Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ*, *Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J et al.* Guidelines for cervical cancer screening in immunosuppressed women without HIV infection. *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Apr; 23 (2): 87–101. doi: 10.1097/LGT.0000000000000468.
105. *Thimonier E, Guillaud O, Walter T*, *Decullier E, Vallin M, Boillot O, Dumortier J.* Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of *de novo* malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Transplant*. 2014 Dec; 28 (12): 1339–1348. doi: 10.1111/ctr.12430.
106. *Rousseau B, Guillemin A, Duvoux C*, *Neuzillet C, Tlemsani C, Compagnon P et al*. Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with *de novo* carcinoma. *Int J Cancer*. 2019 Feb 15; 144 (4): 886–896. doi: 10.1002/ijc.31769.
107. *Drevet G, Duruisseaux M, Maury JM*, *Riche B, Grima R, Ginoux M et al.* Lung cancer surgical treatment after solid organ transplantation: a single-center 30-year experience. *Lung Cancer*. 2020 Jan; 139: 55–59. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.10.023.
108. *Anyanwu AC, Townsend ER, Banner NR*, *Burke M, Khaghani A, Yacoub MH.* Primary lung carcinoma after heart or lung transplantation: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Dec; 124 (6): 1190–1197. doi: 10.1067/mtc.2002.124885.
109. *Sigel K, Veluswamy R, Krauskopf K*, *Mehrotra A, Mhango G, Sigel C, Wisnivesky J.* Lung cancer prognosis in elderly solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2015 Oct; 99 (10): 2181–2189. doi: 10.1097/TP.0000000000000715.
110. *Na S, Lee GH, Song JH*, *Ahn JY, Kim SO, Park SJ et al*. Endoscopic resection of gastric neoplasm in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2014 Apr 15; 97 (7): 781–787. doi: 10.1097/01.TP.0000438638.29214.f4.
111. *Dobrindt EM, Biebl M, Rademacher S et al*. De-novo upper gastrointestinal tract cancer after liver transplantation: a demographic report. *Int J Organ Transplant Med*. 2020; 11 (2): 71–80. PMID: 32832042.
112. *Merchea A, Shahjehan F, Croome KP*, *Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Kasi PM*. Colorectal cancer characteristics and outcomes after solid organ transplantation. *J Oncol*. 2019 Feb 28; 2019: 5796108. doi: 10.1155/2019/5796108.
113. *Rompianesi G, Ravikumar R, Jose S*, *Allison M, Athale A, Creamer F et al*. Incidence and outcome of colorectal cancer in liver transplant recipients: a national, multicentre analysis on 8115 patients. *Liver Int*. 2019 Feb; 39 (2): 353–360. doi: 10.1111/liv.13947.
114. *Coordes A, Albers AE, Lenarz M*, *Seehofer D, Puhl G, Pascher A et al*. Incidence and long-term survival of patients with *de novo* head and neck carcinoma after liver transplantation. *Head Neck*. 2016 May; 38 (5): 707–714. doi: 10.1002/hed.23943.
115. *Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH*. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 1997 Jul-Aug; 44 (16): 1172–1181. PMID: 9261620.
116. *Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B*, *Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, Smedby KE.* Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 – a Swedish population-based study. *Int J Cancer*. 2013 Mar 15; 132 (6): 1429–1438. doi: 10.1002/ijc.27765.
117. *Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M*, *van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ et al.* Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol*. 2001 Jan; 34 (1): 84–91. doi: 10.1016/s0168-8278(00)00077-5.
118. *Oo YH, Gunson BK, Lancashire RJ*, *Cheng KK, Neuberger JM.* Incidence of cancers following orthotopic liver transplantation in a single center: comparison with national cancer incidence rates for England and Wales. *Transplantation*. 2005 Sep 27; 80 (6): 759–764. doi: 10.1097/01.tp.0000173775.16579.18.
119. *Jiang Y, Villeneuve PJ, Fenton SS*, *Schaubel DE, Lilly L, Mao Y.* Liver transplantation and subsequent risk of cancer: findings from a Canadian cohort study. *Liver Transpl*. 2008 Nov; 14 (11): 1588–1597. doi: 10.1002/lt.21554.
120. *Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A*, *Vogel A, Walter U, Zachau L et al*. Incidence and long-term risk of *de novo* malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl*. 2013 Nov; 19 (11): 1252–1261. doi: 10.1002/lt.23722.
121. *Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J*, *Herrero I, Mata M, Clemente G et al*. Incidence and outcome of *de novo* malignancies after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999 Feb-Mar; 31 (1–2): 1275–1277. doi: 10.1016/s0041-1345(98)01994-0.
122. *Mouchli MA, Singh S, Loftus EV Jr*, *Boardman L, Talwalkar J, Rosen CB et al*. Risk factors and outcomes of *de novo* cancers (excluding nonmelanoma skin cancer) after liver transplantation for primary sclerosing cholan-

gitis. *Transplantation*. 2017 Aug; 101 (8): 1859–1866. doi: 10.1097/TP.0000000000001725.
123. *Sanchez EQ, Marubashi S, Jung G*, *Levy MF, Goldstein RM, Molmenti EP et al*. *De novo* tumors after liver transplantation: a single-institution experience. *Liver Transpl*. 2002 Mar; 8 (3): 285–291. doi: 10.1053/jlts.2002.29350.
124. *Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B*, *Pratschke S, Rentsch M, Khandoga A et al.* Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of *de novo* malignancy following liver transplantation: a single-center experience with 609 patients. *Transpl Int*. 2013 Oct; 26 (10): 999–1006. doi: 10.1111/tri.12165.
125. *Taborelli M, Piselli P, Ettorre GM*, *Baccarani U, Burra P, Lauro A et al*. Italian Transplant and Cancer Cohort Study. Survival after diagnosis of *de novo* malignancy in liver transplant recipients. *Int J Cancer*. 2019 Jan 15; 144 (2): 232–239. doi: 10.1002/ijc.31782.
126. *Shalaby S, Taborelli M, Zanetto A*, *Ferrarese A, D'Arcangelo F, Gambato M et al.* Italian Transplant and Cancer Cohort Study. Hepatocellular carcinoma and the risk of *de novo* malignancies after liver transplantation – a multicenter cohort study. *Transpl Int*. 2021 Apr; 34 (4): 743–753. doi: 10.1111/tri.13831.
127. *Jiménez C, Rodríguez D, Marqués E*, *Loinaz C, Alonso O, Hernández-Vallejo G et al*. *De novo* tumors after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2002 Feb; 34 (1): 297–298. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02770-1.
128. *Tjon AS, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J*, *de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW et al*. Increased incidence of early *de novo* cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl*. 2010 Jul; 16 (7): 837–846. doi: 10.1002/lt.22064.
129. *Jonas S, Rayes N, Neumann U*, *Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O et al*. *De novo* malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer*. 1997 Sep 15; 80 (6): 1141–1150. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970915)80:6<1141::aid-cncr18>3.0.co;2-8.
130. *Kelly DM, Emre S, Guy SR, Miller CM, Schwartz ME, Sheiner PA*. Liver transplant recipients are not at increased risk for nonlymphoid solid organ tumors. *Cancer*. 1998 Sep 15; 83 (6): 1237–1243. PMID: 9740091.
131. *Yao FY, Gautam M, Palese C*, *Rebres R, Terrault N, Roberts JP, Peters MG. De novo* malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant*. 2006 Sep-Oct; 20 (5): 617–623. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00527.x.
132. *Ettorre GM, Piselli P, Galatioto L*, *Rendina M, Nudo F, Sforza D et al*. *De novo* malignancies following liver transplantation: results from a multicentric study in central and southern Italy, 1990–2008. *Transplant Proc*. 2013 Sep; 45 (7): 2729–2732. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.050.
133. *Tajima T, Hata K, Tanaka K*, *Iyama N, Kusakabe J, Kageyama S et al*. Chronological alterations in *de novo* malignancies after living-donor liver transplantation: a cohort study of 1781 recipients using annual comparisons of standardized incidence ratios. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2024 Jul; 31 (7): 455–467. doi: 10.1002/jhbp.12002.
134. *Sanaei AK, Aliakbarian M, Kazemi K*, *Nikeghbalian S, Shamsaeefar A, Mehdi SH et al. De novo* malignancy after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015 Apr; 13 (2): 163–166. doi: 10.6002/ect.2013.0135.
135. *Yeh CC, Khan A, Muo CH*, *Yang HR, Li PC, Chang CH et al*. *De novo* malignancy after heart, kidney, and liver transplant: a nationwide study in Taiwan. *Exp Clin Transplant*. 2020 Apr; 18 (2): 224–233. doi: 10.6002/ect.2019.0210.
136. *Park HW, Hwang S, Ahn CS*, *Kim KH, Moon DB, Ha TY et al*. *De novo* malignancies after liver transplantation: incidence comparison with the Korean cancer registry. *Transplant Proc*. 2012 Apr; 44 (3): 802–805. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.027.
137. *Egeli T, Unek T, Ozbilgin M*, *Agalar C, Derici S, Akarsu M et al*. *De novo* malignancies after liver transplantation: a single institution experience. *Exp Clin Transplant*. 2019 Feb; 17 (1): 74–78. doi: 10.6002/ect.2017.0111.
138. *Kobayashi T, Miura K, Ishikawa H*, *Sakata J, Takizawa K, Hirose Y et al*. Malignancy after living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2024 Apr; 56 (3): 660–666. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.02.015.
139. *Lucidi C, Biolato M, Lai Q*, *Lattanzi B, Lenci I, Milana M et al*. Cumulative incidence of solid and hematological *de novo* malignancy after liver transplantation in a multicentre cohort. *Ann Hepatol*. 2021 Sep-Oct; 24: 100309. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100309.
140. *Mangus RS, Fridell JA, Kubal CA*, *Loeffler AL, Krause AA, Bell JA et al*. Worse long-term patient survival and higher cancer rates in liver transplant recipients with a history of smoking. *Transplantation*. 2015 Sep; 99 (9): 1862–1868. doi: 10.1097/TP.0000000000000671.
141. *Yu S, Gao F, Yu J*, *Yan S, Wu J, Zhang M et al*. *De novo* cancers following liver transplantation: a single center experience in China. *PLoS One*. 2014 Jan 24; 9 (1): e85651. doi: 10.1371/journal.pone.0085651.
142. *Antinucci F, Anders M, Orozco F*, *Mella J, Cobos M, McCormack L, Mastai R.* [*De novo* malignant tumors following liver transplantation. A single-center experience in Argentina]. *Medicina (B Aires)*. 2015; 75 (1): 18–22. https://doi.org/10.1590/S0025-76802015000100004.
143. *Tiwari A, Saigal S, Choudhary NS*, *Saha S, Rastogi A, Bhangui P et al*. *De novo* malignancy after living donor liver transplantation: a large volume experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2020 Sep-Oct; 10 (5): 448–452. doi: 10.1016/j.jceh.2020.02.001.

Статья поступила в редакцию 18.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 18.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-64-68

ОРГАНИЗАЦИЯ И ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ МЕТОДОМ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В КИРГИЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Ш.А. Сулайманов, А.Б. Джетыбаева, Д.С. Кочкунов, Н.А. Бейшебаева, Б.И. Эсембаев, М.Т. Байзаков

Национальный центр охраны материнства и детства при Министерстве здравоохранения Киргизской Республики, Бишкек, Киргизская Республика

Авторы в статье описывают состояние и развитие заместительной почечной терапии и трансплантации в Киргизской Республике (КР). В публикации демонстрируются этапы развития трансплантационной помощи в КР, представлены ссылки на нормативно-правовые документы, регламентирующие оказание медицинской помощи по профилю «трансплантация». Проведен анализ трансплантационной активности и демографического состава доноров и реципиентов почки.

Ключевые слова: заместительная почечная терапия, трансплантация почки, центр трансплантации, реестр.

STRUCTURE AND PROVISION OF RENAL REPLACEMENT THERAPY AND KIDNEY TRANSPLANT SERVICES IN KYRGYZSTAN

Sh.A. Sulaimanov, A.B. Dzhetybaeva, D.S. Kochkunov, N.A. Beyshebaeva, B.I. Esembaev, M.T. Baizakov

National Center for Maternal and Child Welfare, Bishkek, Kyrgyzstan

We present an overview of the current status and development of renal replacement therapy and kidney transplantation in Kyrgyzstan. The paper outlines the key stages in the evolution of transplant care in Kyrgyzstan and references the regulatory and legal frameworks governing the provision of medical services in this field. In addition, it analyzes transplant activity and the demographic characteristics of kidney donors and recipients.

Keywords: renal replacement therapy, kidney transplantation, transplant center, registry.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пересадка почки пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП) в Кыргызской Республике (КР), как и во всем мире, признана одним из достижений современной медицины. Выполненная в 1954 году первая успешная трансплантация почки продемонстрировала возможность метода как средства лечения пациентов с терминальными заболеваниями почек [1], а спустя время трансплантация признана оптимальным методом лечения тХБП.

Необходимость развития национальной программы трансплантации почки определена фактом того, что пациенты с пересадкой почки имеют лучшие показатели выживаемости и качества жизни по сравнению с пациентами, получающими иные методы заместительной почечной терапии [2]. Согласно проведенным исследованиям [3, 4], за последние 15 лет произошло существенное улучшение 1-, 3-, 5-летних результатов трансплантации почки [5]. В свою очередь, результаты трансплантации почки во многом зависят от качества ведения пациентов в раннем и отдаленном периодах после операции. Отсутствие адекватного наблюдения за пациентами с трансплантированной почкой значимо повышает количество осложнений посттрансплантационного периода, ухудшает качество жизни и социальную адаптацию пациентов [6].

Для корреспонденции: Сулайманов Шайирбек Алибаевич. Адрес: 720058, Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 190. Тел. +996 552 190067. E-mail: sh.sulaimanov.omokb@gmail.com

Corresponding author: Shairbek Sulaimanov. Address: 190, Akhunbaeva str., Bishkek, 720058, Kyrgyzstan. Phone: +996 552 190067. E-mail: sh.sulaimanov.omokb@gmail.com

Установлено, что чем более выражено снижение скорости клубочковой фильтрации почечного трансплантата, тем больше факторов требуют адекватной коррекции для снижения риска его дополнительного повреждения и потери [7]. К таким факторам риска можно отнести этиологический фактор ХБП, высокий индекс массы тела, анемию, а также такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и активный онкологический процесс. Реализация образовательных программ, поддержка и наблюдение донора до, во время и после операции также являются одной из ключевых задач эффективной трансплантационной программы [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа в КР осуществляется за счет средств фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС), который заключил контракты на предоставление услуг с 37 организациями, 35 из которых частные, а 2 имеют государственную форму собственности.

С марта 2022 года ФОМС переданы функции по формированию реестра пациентов с пятой стадией хронической болезни почек и ведению единой базы данных. По состоянию на 01.07.2024 в разделе «Гемодиализ» реестра состояло 2975 пациентов [9]. Отбор больных на трансплантацию органов и тканей в КР осуществляет комиссия при Министерстве здравоохранения (МЗ) и включает в состав врачей-специалистов, имеющих соответствующую подготовку по данному разделу профессиональной деятельности [10].

По состоянию на февраль 2025 года на учете в Национальном центре охраны материнства и детства (НЦОМиД) находится 128 пациентов, рассматриваемых в качестве кандидатов на трансплантацию почки.

В КР трансплантационная программа открыта в 2012 году, в двух медицинских организациях были выполнены первые операции по пересадке почки: в НЦОМиД и научно-исследовательском институте хирургии сердца и трансплантации органов.

В настоящее время операции по трансплантации почки проводятся только на базе НЦОМиД, расположенном в г. Бишкеке, и только от прижизненных родственных доноров, что регламентировано нормативными документами МЗ КР [11].

В период с 2018-го по 2024 год в КР всего выполнено 63 трансплантации почки, 62 реципиентами были взрослые, один – ребенок. Распределение объемов трансплантационной помощи по годам представлено в таблице.

Таблица

Динамика трансплантаций почек в КР, по данным НЦОМиД за 2018–2024 годы

Trends in Kidney transplants in Kyrgyzstan (2018–2024). Data from the National Center for Maternal and Child Welfare

	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.
Количество трансплантаций почек по годам	3	9	8	1	13	8	21

В период с 2023-го по 2024 год отмечен значительный рост количества проведенных операций. Так, в 2023 году было выполнено 8 операций, а в 2024-м – 21. Прирост составил 265,5% ($p < 0,001$). В 2023 году среднемесячное количество операций составляло 0,7, а в 2024 – 1,8 (рис. 1).

На рис. 2 показана трансплантационная активность в КР в период с 2018-го по 2024 год – рост числа пересадок почек в КР и высокая доля мужчин-реципиентов в структуре трансплантированных. Доля доноров-мужчин составила 55,5%, доноров-женщин – 44,5%.

Достоверное увеличение числа трансплантаций органов в 2024 году ($p < 0,001$) стало возможным благодаря новой стратегии, принятой в КР, по развитию трансплантологии и переходу на бюджетное финансирование [12, 13]. До перевода на бюджетное финансирование в 2024 году все пересадки почек осуществлялись от живого родственного донора на платной основе [13]. Необходимо особо отметить, что прижизненную донорскую активность, согласно

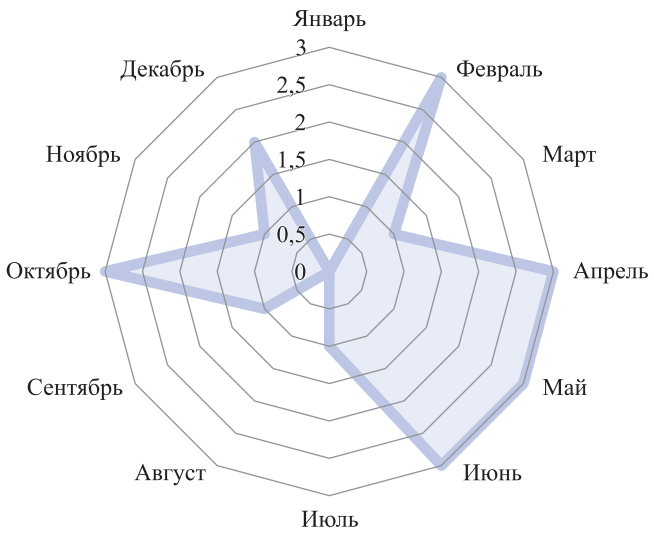


Рис. 1. Распределение операций по трансплантации почки по месяцам в 2024 году

Fig. 1. Monthly distribution of kidney transplant procedures in 2024

но критериям комиссии по отбору пациентов при МЗ КР [14], могут проявлять только родственники реципиента.

На рис. 3 представлены данные по возрастному распределению доноров в динамике с 2018-го по 2024 год. В числе эффективных доноров до 18 лет был 1, с 19 до 30 лет – 19, от 30 до 40 лет – 34, старше 40 лет – 9. С течением времени и увеличением количества проводимых операций отмечается тенденция к увеличению количества доноров возрасте от 30 лет.

В настоящее время в КР организована централизованная система наблюдения за пациентами с трансплантированными органами. Первые три месяца посттрансплантационного периода все пациенты наблюдаются в условиях НЦОМиД. По истечении трех месяцев все реципиенты, в том числе и оперированные за пределами КР, продолжают наблюдение в консультативной поликлинике Национального госпиталя при МЗ КР. Это же учреждение осуществляет обеспечение реципиентов иммуносупрессивными препаратами.

За 2024 год количество пациентов с трансплантированной почкой, находящихся под наблюдением в КР, увеличилось на 19,2 процента и составило 738 человек.

В исследованиях установлено, что тщательный отбор донора и реципиента для проведения трансплантации и последующий контроль за режимом иммуносупрессивной терапии являются важными факторами в минимизации рисков инфекционных

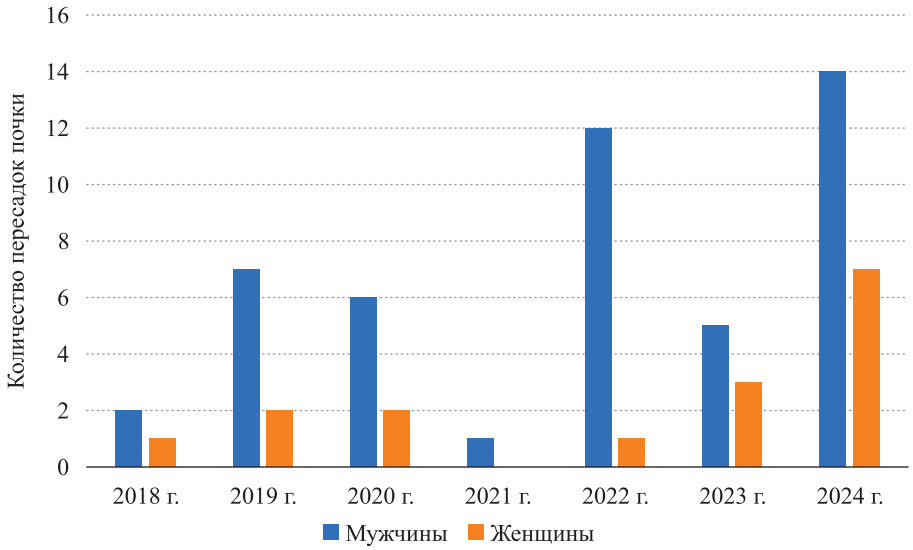


Рис. 2. Трансплантационная активность в КР в период с 2018-го по 2024 год

Fig. 2. Kidney transplant activity in Kyrgyzstan (2018–2024)

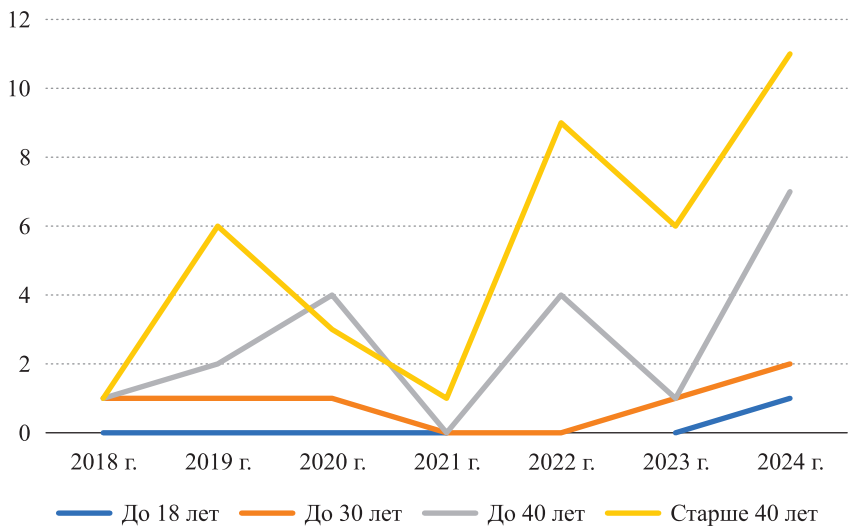


Рис. 3. Возрастная структура эффективных доноров органов (почек) в КР в 2018–2024 гг.

Fig. 3. Age distribution of effective organ donors in Kyrgyzstan (2018–2024)

осложнений и рисков развития реакции отторжения трансплантата [15, 16]. Следование данной стратегии обуславливает результаты трансплантационной программы КР: из 63 реципиентов после пересадки почки только у трех (4,7%) был зафиксирован эпизод острой реакции отторжения, одному (1,58%) возобновлено лечение методом программного гемодиализа.

СОСТОЯНИЕ И БУДУЩИЕ ЗАДАЧИ

По состоянию на 2025 год трансплантология является активно развивающейся отраслью здравоохранения КР. Начала функционировать лаборатория тканевого типирования. Задачами, которые кабинет министров КР поставил Министерству здравоохранения, являются: дальнейшее развитие программы трансплантации почек, расширение географии и количества трансплантационных центров, создание и активный мониторинг базы пациентов, нуждающихся в трансплантации почки, увеличение количества проводимых операций исходя из реальной потребности населения в данном виде медицинской помощи, полноценный охват динамическим наблюдением пациентов с трансплантированными органами и обеспечение их препаратами для иммуносупрессивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, важными аспектами в реализации успешной программы трансплантации почки в КР являются подбор соответствующего донора, назначение адекватной иммуносупрессивной терапии, мониторинг концентраций иммуносупрессивных препаратов в крови, а также своевременное выявление и коррекция коморбидных состояний. Знание и определение факторов риска дисфункции трансплантата позволяет предотвратить возвращение пациентов на заместительную почечную терапию и улучшить качество жизни реципиентов.

ВЫВОДЫ

1. В период с 2018-го по 2024 год в КР отмечается существенный рост трансплантационной активности. В структуре доноров значимую долю составляют мужчины (55,5%), преобладают люди в возрасте от 30 до 40 лет (n = 34) и от 19 до 30 лет (n = 19).
2. Прижизненное родственное донорство остается единственным вариантом реализации трансплантационной программы в КР. Всего в период с 2018-го по 2024 год было выполнено 63 трансплантации почки. В 2024 году выполнено наибольшее количество трансплантаций (n = 21). Операции по трансплантации почки в КР выполняются как взрослому, так и детскому населению.
3. В КР создана система наблюдения и лекарственного обеспечения пациентов с трансплантированными органами. По состоянию на конец 2024 года под наблюдением находится 738 человек.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Murray JE*. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931 – December 27, 2010. *Am J Transplant*. 2011 Mar; 11 (3): 419.
2. *Barry JM, Murray JE*. The first human renal transplants. *J Urol*. 2006; 176: 888–890.
3. *Ibrahim IN, Foley R, Tan L et al*. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 459–469.
4. *Ferris ME, Gipson DS, Kimmel PL, Eggers PW*. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-state renal disease care in the United States of America. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1020–1026.
5. *Султанова БГ, Мансурова ИБ, Бодесова СБ, Джуманов НС, Сарсенова ША, Жумагулова НА и др*. Клинические аспекты трансплантации почки (литературный обзор). *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2021; 3: 136–142. *Sultanova B, Mansurova I, Bodessova S, Jumanov N, Sarsenova Sh, Zhumagulova N et al.* Clinical aspects of renal transplantation. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2021; 3: 136–142.
6. *Rodrigue JR, Kazley AS, Mandelbrot DA, Hays R, La-Pointe Rudow D, Baliga P*. American Society of Transplantation. Living Donor Kidney Transplantation: Overcoming Disparities in Live Kidney Donation in the US – Recommendations from a Consensus Conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep 4; 10 (9): 1687–1695.
7. *Lam NN, Quinn RR, Clarke A, Al-Wahsh H, Knoll GA, Tibbles LA et al*. Progression of Kidney Disease in Kidney Transplant Recipients With a Failing Graft: A Matched Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis*. 2023 Jun 1; 10: 20543581231177203. doi: 10.1177/20543581231177203. PMID: 37313362; PMCID: PMC10259097.
8. Kidney Donors as Patients with CKD: Critique and Recommendations. *Clin J Am. Soc Nephrol.* 2013; 8 (8): 1406–1413.
9. https//foms.kg.
10. Приказ МЗ КР № 493 от 03.05.2021 г. «О предоставлении услуг трансплантации почки и прижизненной нефробиопсии, диализа пациентам с ОПН в возрастной категории старше 18 лет на базе НЦОМиД». Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Кыргызской Республики от 1 июня 2023 года № 670. Order of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic No. 493 of May 3, 2021, «On the Provision of Kidney Transplantation and Lifetime Nephrobiopsy Services, Dialysis to Patients with Acute Renal Failure

in the Age Category Over 18 Years at the National Center for Comprehensive Medical and Children's Health». Appendix 1 to Order No. 670 of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic of June 1, 2023.
11. Приказ МЗ КР № 167 от 4 мая 2005 года «О дальнейшем развитии трансплантации органов и(или) тканей человека в республике». Order of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic No. 167 of May 4, 2005 «On the further development of transplantation of organs and(or) human tissues in the republic».
12. Закон Кыргызской Республики «Об охране здоровья граждан в Кыргызской Республике» (в редакции Законов КР от 7 августа 2024 года № 163, 6 декабря 2024 года № 195, 21 января 2025 года № 22). Бишкек, 12 января 2024 года, № 14. Law of the Kyrgyz Republic «On the Protection of Citizens' Health in the Kyrgyz Republic» (as amended by the Laws of the Kyrgyz Republic of August 7, 2024, No. 163, December 6, 2024, No. 195, January 21, 2025, No. 22). Bishkek, January 12, 2024, No. 14.
13. Закон Кыргызской Республики «О трансплантации органов и(или) тканей человека». Бишкек, 30 января 2024 года. Law of the Kyrgyz Republic «On the Transplantation of Human Organs and/or Tissues». Bishkek, January 30, 2024.
14. Приказ МЗ и соцразвития КР № 800 от 15 июня 2021 года «Об утверждении нормы времени на медицинские услуги, перечня медикаментов, расходных материалов и количества персонала, участвующего в оказании медицинских услуг при трансплантации почки в НЦОМиД». Order of the Ministry of Health and Social Development of the Kyrgyz Republic No. 800 dated June 15, 2021 «On approval of the time standard for medical services, the list of medications, consumables and the number of personnel involved in the provision of medical services for kidney transplantation at the National Center for Maternity and Child Health».
15. *Готье СВ, Хомяков СМ, Строков АГ*. Совершенствование организации медицинской помощи по профилю «Нефрология». *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (S): 16–17. *Gautier SV, Khomyakov SM, Strokov AG*. Improving the organization of medical care in the profile of «Nephrology». *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (S): 16–17.
16. *Hernández D, Caballero A*. Kidney transplant in the next decade: Strategies, challenges and vision of the future. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2023 May-Jun; 43 (3): 281–292. doi: 10.1016/j.nefroe.2022.04.008.

Статья поступила в редакцию 4.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 4.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-69-76

МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО РИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.М. Бондаренко[1], А.Р. Монахов[1, 2], С.И. Зубенко[1], М.А. Болдырев[1]

[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

Методика перенаправления кровотока из нижней полой вены (НПВ) и портального русла при операциях трансплантации печени (ТП) обладает рядом преимуществ, главным из которых является предотвращение гипоперфузионных интраоперационных осложнений. **Материалы и методы.** Поиск литературы в базах данных Scopus, PubMed и РИНЦ проводили по ключевым словам: «обход печени», «трансплантация печени с применением вено-венозного обхода/шунтирования», «вспомогательное кровообращение при операциях на печени», «вспомогательное кровообращение при трансплантации печени», «история развития трансплантологии» с начала 1960-х по 2025 год. Проанализировано 162 публикации в отечественных и зарубежных журналах, в обзор были включены 44 публикации. **Результаты.** Анализ отечественной и мировой литературы демонстрирует единую концепцию применения систем при вено-венозном шунтировании (ВВШ), а также общие преимущества и недостатки имеющихся методик. ВВШ остается актуальным методом, обеспечивающим гемодинамическую стабильность и улучшающим исходы у реципиентов после ТП. Особое внимание уделяется новой системе и методу проведения ВВШ с использованием оксигенатора/теплообменника и венозного резервуара с возможностью выполнения непрерывной заместительной почечной терапии (НЗПТ). Современная методика ВВШ характеризуется созданием условий для выполнения хирургического вмешательства с высоким уровнем безопасности пациента во время процедуры.

Ключевые слова: вспомогательное кровообращение, вено-венозное шунтирование/обход, вено-венозное/портальное шунтирование, трансплантация печени.

METHODS OF VENOVENOUS BYPASS DURING LIVER TRANSPLANTATION IN HIGH-RISK SURGICAL PATIENTS (A LITERATURE REVIEW)

D.M. Bondarenko[1], A.R. Monakhov[1, 2], S.I. Zubenko[1], M.A. Boldyrev[1]

[1] Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Background. The technique of redirecting blood flow from the inferior vena cava (IVC) and portal vein during liver transplantation (LT) offers several advantages, the most important of which is the prevention of intraoperative hypoperfusion-related complications. **Materials and methods.** A literature search was performed in the Scopus, PubMed, and Russian Science Citation Index (RSCI) databases using the following keywords: «liver bypass», «liver transplantation with venovenous bypass/shunting,» «assisted circulation during liver surgery,» «assisted circulation during liver transplantation», and «history of transplantology» from the early 1960s through 2025 were considered. In total, 162 articles from Russian and foreign journals were analyzed, of which 44 met the

Для корреспонденции: Бондаренко Денис Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 274-39-57. E-mail: bdm_2004@mail.ru

Corresponding author: Denis Bondarenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 274-39-57. E-mail: bdm_2004@mail.ru

inclusion criteria and were included in the review. **Results.** An analysis of Russian and foreign literature reveals a unified concept regarding the use of venovenous bypass (VVB) systems, as well as the general advantages and limitations of existing techniques. VVB remains a relevant method for maintaining hemodynamic stability and improving postoperative outcomes in liver transplant recipients. Particular attention is given to a novel system and technique for performing VVB that incorporates an oxygenator/heat exchanger and a venous reservoir, allowing the simultaneous use of continuous renal replacement therapy (CRRT). Modern cardiopulmonary bypass techniques are characterized by the creation of optimal conditions for surgical intervention, ensuring a high level of patient safety throughout the procedure.

Keywords: circulatory support, venovenous bypass, liver transplantation.

Вено-венозное шунтирование (ВВШ) – это методика вспомогательного кровообращения, применяемая при трансплантации печени (ТП) для перенаправления кровотока из нижней полой вены (НПВ) и портального русла. Эта техника дает ряд преимуществ, главным из которых является снижение частоты использования классической хирургической методики пережатия НПВ, и как следствие, предотвращение гипоперфузионных интраоперационных осложнений. Отводя венозную кровь от печени, ВВШ обеспечивает гемодинамическую стабильность, исключает риски возникновения ряда осложнений, связанных с длительным пережатием магистральных сосудов, и улучшает исходы у реципиентов после ТП. Кроме того, ВВШ сокращает беспеченочную фазу оперативного вмешательства, снижая риск ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени, а также защищает реципиента от реперфузионного синдрома в целом. Хотя применение ВВШ требует использования экстракорпорального контура (ЭКК) и специализированного оборудования, его внедрение в рутинную практику трансплантации печени открывает большие перспективы для улучшения исходов как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки за счет снижения частоты возникновения интраоперационных осложнений, ассоциированных с оперативной тактикой и анестезиологическим обеспечением [1–3].

Цель исследования: проанализировать эволюцию развития перфузионных технологий и описать современные методики ВВШ при трансплантации печени.

Для анализа данных нами были проведены поиск и отбор литературы в соответствии с принципами PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов) [4], интерпретация результатов и формулировка выводов, включение проанализированных данных в обзор. В результате поиска в научных базах данных Scopus, PubMed и РИНЦ из 162 первоначально идентифицированных публикаций после двухуровневого скрининга было отобрано 44 релевантных исследований.

Внедрение ВВШ в ТП имеет долгую историю, отмеченную значимыми этапами. Первые примеры применения техник ВВШ были описаны Francis D. Moore в экспериментальной работе на собаках в начале 1960-х годов. Тогда использовалось пассивное шунтирование из системы НПВ в систему верхней полой вены (ВПВ) через внутреннюю яремную вену, однако это вело к высокой частоте развития тромбоэмболии легочной артерии в результате формирования сгустков в экстракорпоральном контуре [5]. Далее T. Starzl в 1963 году опубликовал работу, где говорилось о трех попытках ТП человеку, которым предшествовали 7-летние исследования, включающие сохранение органов, хирургическую технику и физиологическую взаимосвязь печени с поджелудочной железой и другими внутренними органами брюшной полости. Основной проблемой на тот момент являлось несовершенство иммуносупрессивной терапии, коррекция и модификация которой в 1962 году позволила не только выполнить лечение рецидивов в рамках исследования, но в конечном итоге произвела революцию в трансплантации всех органов. Тогда ВВШ выполнялось путем двойного раздельного активного вено-венозного дренирования системы НПВ через бедренную вену и системы воротной вены в ВПВ (рис. 1) [6, 7].

Однако, по данным авторов исследования, появились проблемы с высокой частой тромбоэмболии легочной артерии: источником образования сгустков, как выяснилось, был ЭКК. Усилия, включающие гепаринизацию и вено-артериальное шунтирование, вскоре были оставлены из-за череды жизнеугрожающих осложнений, одним из которых стало неконтролируемое кровотечение [8]. Прорыв произошел в начале 1980-х годов, когда группа исследователей из Питтсбурга представила инновационный метод ВВШ с использованием специализированного оборудования и техники. Применение гепарин-связанных магистралей (т. е. экстракорпоральный контур с гепариновым покрытием), использование центрифужного насоса, а также отказ от системной гепаринизации обеспечивали лучшую перфузию венозной системы, не влияя на степень коагулопатии [9, 10].

Со временем были достигнуты успехи в разработке систем обхода, такие как внедрение центри-

фужных насосов Biomedicus и шунта Griffith. Суть метода заключалась в совместном активном веновенозном дренировании системы НПВ через бедренную и воротную систему вен в ВПВ через подмышечную вену. В дальнейшем стали отказываться и от открытых способов канюляции в пользу пункционной методики, что внесло значительный вклад в решение проблем, связанных с гепаринизацией и массивным кровотечением во время ТП. Кроме того, разработка и внедрение систем быстрой аутотрансфузии, впервые примененных исследовательской группой из Питтсбурга, дополнительно улучшили управление кровопотерей во время хирургических вмешательств [10, 11].

Согласно работе S.P. Butt, в настоящее время при ВВШ наиболее часто применяют систему для перфузии, которая включает в себя систему магистралей и оксигенатор, выполняющий функцию теплообменника (рис. 2). Этот ключевой блок дополняет традиционный метод, в котором используется только центробежный насос и перфузионные линии забора и возврата крови, обеспечивая точный контроль температуры для эффективного согревания или охлаждения пациента по мере необходимости. Кроме того, авторы дополняют систему датчиками пузырьков на входной и на отводной магистралях, обеспечивая безопасность путем снижения потенциальных рисков, связанных с воздушной эмболией. Авторы обращают внимание на применение материалов с гепариновым покрытием для снижения потребности в антикоагулянтах и улучшения биосовместимости.

Авторы утверждают, что при необходимости в контур ВВШ может быть встроен гемоконцентратор, но они не рекомендуют использовать никаких дополнительных устройств, чтобы свести к минимуму риск воздушной эмболии. Вместо этого при необходимости они используют непрерывную заместительную почечную терапию (НЗПТ) интраоперационно в качестве отдельной процедуры [12].

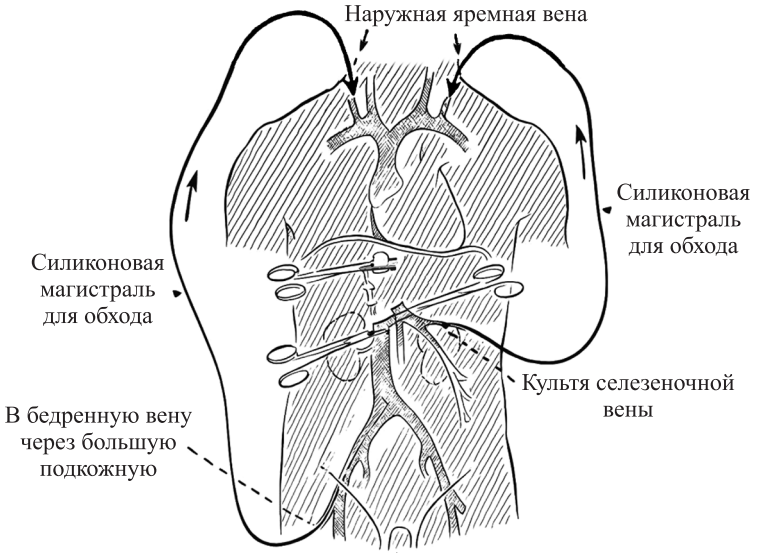


Рис. 1. Перераспределение кровотока из нижней полой и воротной вен в систему верхней полой вены [6]

Fig. 1. Schematic representation of blood flow redistribution from the inferior vena cava and portal vein to the superior vena cava system [6]

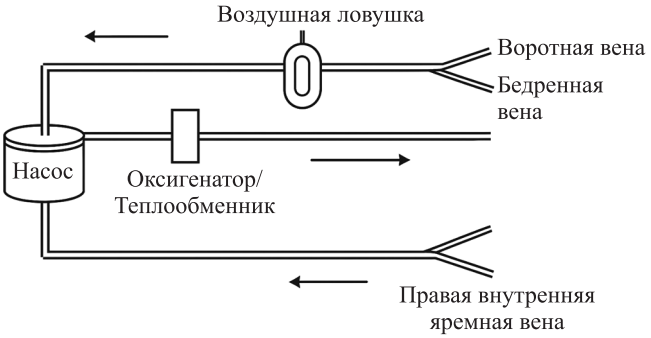


Рис. 2. Схема ВВШ при ТП [12]

Fig. 2. Schematic representation of veno-venous bypass during liver transplantation [12]

Трансплантологический центр Austin Health в Мельбурне (Австралия) провел анализ 900 ТП, выполненных с 2008-го по 2022 год, и сообщил, что у 27 пациентов (более 3%) интраоперационно потребовалось экстренное применение ВВШ. В 16 случаях применение ВВШ планировалось исходно. L. Weinberg et al. сообщают о применении ВВШ: в первом случае это было активное дренирование воротной вены или бедренной вены в правую внутреннюю яремную вену, а во втором случае – одновре-

менное шунтирование бедренной и воротной вены в подмышечную артерию, без применения оксигенатора/теплообменника, что было сопоставимо с методикой B.P. Griffith 1985 года [13].

Несмотря на доступность методики и клиническое внедрение ее в 1980-х годах, рутинное применение ВВШ в практике ТП во всем мире сокращается. Этой тенденции способствуют несколько факторов, включая высокую стоимость ВВШ, сопутствующие риски установки катетеров большого диаметра и самой процедуры шунтирования, риск гипотермии, а также наличие альтернативных методик [3].

Традиционные хирургические методы, используемые для ТП, включают полное перекрестное пережатие и резекцию ретропеченочной нижней полой вены (НПВ), а также временное пережатие воротной вены. Это может привести к значительным гемодинамическим нарушениям, включая снижение венозного возврата и сердечного выброса, дистальный венозный застой и гипоперфузию органов, что является жизнеугрожающими состояниями для пациентов с тяжелым соматическим статусом [15].

При анализе отечественной литературы получены немногочисленные данные о применении ВВШ с 1990-го по 2012 год и отдельно выделяется 2023 год. В 1999 году Л.С. Локшин и А.В. Лаптий опубликовали статью «Вено-венозное шунтирование при трансплантации печени», в которой говорили о шунтировании у 28 пациентов с применением центрифужного насоса и приводящей/отводящей

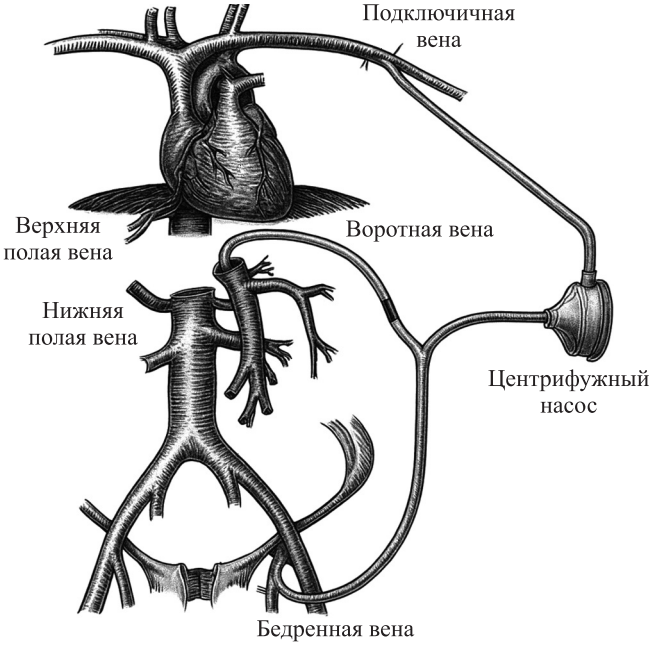


Рис. 3. Вено-венозное шунтирование от воротной и бедренной вены к левой подмышечной вене [16]

Fig. 3. Veno-venous bypass from the portal and femoral veins to the left axillary vein [16]

магистралей (рис. 3). Примененная схема является классическим вариантом ВВШ. В работе были показаны преимущества ВВШ в виде профилактики ишемии органов брюшной полости и почек, снижение интра- и послеоперационных осложнений, а также демонстрировалось обязательное применение ВВШ при наличии анатомических особенностей у реципиента [16, 17].

Экспериментальная работа К.Н. Луцык 2008 года «Обходное вено-венозное шунтирование при трансплантации печени» демонстрировала применение системы и способа ВВШ, в результате которого отмечалась стабильность гемодинамики, отсутствие значимых сдвигов в гомеостазе показателей пациента на фоне необходимости применения магистралей с гепариновым покрытием, а также приоритетное применение центрифужных насосов по сравнению с роликовыми, так как последние обладали повреждающим действием на форменные элементы крови, что проявлялось гемолизом в 58% наблюдений. Отличие от классической схемы ВВШ заключается в добавлении теплообменника перед возвратом крови в подмышечную вену, что создавало условия для поддержания заданной температуры [18, 19, 21].

После продолжительной паузы лишь в 2023 году ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» был зарегистрирован патент на тему: «Система и способ вспомогательного кровообращения при хирургических вмешательствах на печени», а также сообщение об использовании уникальной авторской методики ВВШ. Д.М. Бондаренко с соавторами представили систему и способ ВВШ с применением оксигенатора/теплообменника и венозного резервуара с возможностью моментального возврата крови из раны в систему ВПВ пациента через двухпросветный катетер, установленный в яремную вену (рис. 4) [20].

Данная система и способ сочетают в себе преимущества классического варианта шунтирования и добавляют возможность управления волемическим статусом пациента, снижая последствия интраоперационного кровотечения и частоты использования компонентов крови во время операции. Пункционный способ катетеризации яремной вены устраняет отрицательные аспекты открытого доступа к подмышечной вене.

За последние два десятилетия произошли усовершенствования в техниках ВВШ, включая появление чрескожной методики как более безопасной и простой альтернативы традиционному открытому доступу (хирургической канюляции). Чрескожный подход показал свою перспективность с точки зрения повышения безопасности и простоты выполнения. Кроме того, достижения в экстракорпоральных технологиях, включая улучшенную конструкцию ЭКК, такие как интеграция теплообменного элемента для предотвращения гипотермии пациента и доступность

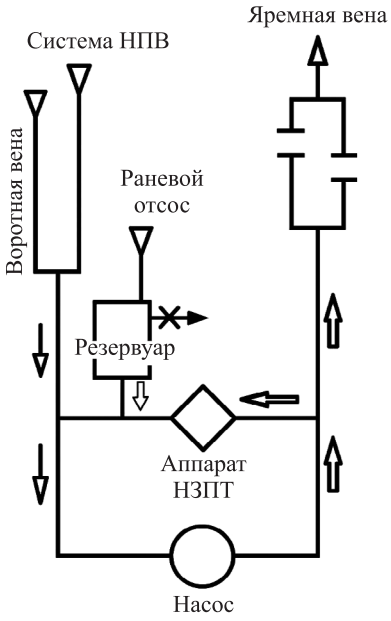


Рис. 4. Схема проведения ВВШ с применением оксигенатора/теплообменника и венозного резервуара [20]

Fig. 4. Schematic representation of veno-venous shunting using an oxygenator/heat exchanger and a venous reservoir [20]

покрытых (коагуляционно-инертных) контуров для лучшего управления антикоагуляцией, расширили применение и значимость ВВШ у критически больных пациентов, переносящих ТП, для улучшения исходов оперативного вмешательства [1].

Ряд исследований применения методики вено-венозного/портального (ВВП) шунтирования при ТП выявил положительные результаты. Исследования продемонстрировали, что ВВП-шунтирование может обеспечивать такие преимущества, как гемодинамическая стабильность, снижение времени операции и улучшение исходов у пациентов с заболеваниями почек, снижение вероятности осложнений, таких как сердечные аритмии, легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка. Кроме того, демонстрировалось повышение безопасности реципиента за счет снижения риска хирургических осложнений. Эти данные подтверждают роль ВВШ как средства минимизации осложнений и улучшения исходов у пациентов при ТП [2, 3].

В свою очередь, эффективность ВВП-шунтирования при ТП была продемонстрирована A. Mossdorf путем анализа 163 последовательных ТП, проведенных в одном центре с момента начала там программы трансплантации печени в 2010 году. Среднее время операции составило 269 минут, а время тепловой ишемии в среднем не превышает 43 минуты. Медианная потребность в трансфузии эритроцитарной массы и плазмы составила 7 и 14 единиц соответственно. Интраоперационной летальности не зарегистрировано, 30-дневная летальность составила 3%, тяжелых осложнений, индуцированных шунтированием, не наблюдалось. Процедура ВВШ была направлена на минимизацию объемной перегрузки, снижение потребности в вазопрессорах у пациента, уменьшение повреждения миокарда и улучшение периферического кровообращения [14].

В сравнительном исследовании 2019 года ученые изучили влияние ВВШ во время резекций печени с пролонгированной сосудистой изоляцией и гипотермической перфузией органа. Было установлено, что использование ВВШ привело к достоверно меньшей интраоперационной кровопотере ($p = 0,010$) и меньшему количеству послеоперационных респираторных осложнений – 15% у пациентов с вено-венозным шунтированием ВВШ против 64% у пациентов без вено-венозного шунтирования ВВШ, $p = 0,012$. Несмотря на то что у пациентов группы ВВШ время операции было больше (460 мин против 375, $p = 0,023$), не было обнаружено значимых различий в послеоперационной летальности или частоте серьезных осложнений между группами с ВВШ и без ВВШ. Эти результаты подчеркивают потенциальные преимущества ВВШ в улучшении хирургических исходов при сложных резекциях печени с пролонгированной сосудистой изоляцией и гипотермической перфузией печени, обосновывая рекомендацию к применению данного метода в таких случаях [25].

T. Sakai et al. сообщили, что внедрение техники сохранения ретро-печеночного отдела полой вены в ТП значительно снизило потребность в ВВШ и стало заметным достижением в хирургической тактике. Тем не менее ВВШ остается ценным вспомогательным методом при ТП. Традиционно установка венозной возвратной канюли методом открытого доступа через подмышечную вену несла значительные риски, такие как лимфорея, инфекция или повреждение нервного сплетения. Таким образом, при трансплантации печени у взрослых преимущество отдается чрескожной установке возвратной канюли во внутреннюю яремную вену, что представляет собой более безопасную альтернативу. Этот подход не только снижает сопутствующие риски, но и повышает общую безопасность и эффективность хирургического вмешательства [26].

Ретроспективное исследование команды K. Sun оценило влияние ВВШ на острое повреждение почек (ОПП) после трансплантации печени. Из 1037 человек 247 пациентам была имплантирована система ВВШ. Частота ОПП была ниже у пациентов с ВВШ и исходной дисфункцией почек до трансплантации (креатинин >1,2 мг/дл), и ВВШ было независимо ассоциировано со снижением риска ОПП. Значимых различий в потребности в заместительной почечной терапии или годовой летальности не наблюдалось. У пациентов с нормальной функцией почек (креати-

нин <1,2 мг/дл) частота ОПП не различалась между группами. Это исследование предполагает, что интраоперационное ВВШ может снижать риск посттрансплантационного ОПП у пациентов с исходно нарушенной функцией почек, что требует дальнейшего изучения [27].

Исследование Рокко с соавторами представляет два случая сложной ортотопической ТП, в которых для компенсации порто-мезентериального компартмента использовалось ВВШ с имплантацией венозного графта либо в нижнюю брыжеечную вену (НБВ), либо в селезеночную вену (СВ). В обоих случаях до вскрытия брюшной полости устанавливалось чрескожное бедренно-подмышечное ВВШ для облегчения работы с массивными коллатеральными венами в брюшной стенке. У первого пациента НБВ была соединена с донорским венозным графтом, в то время как второму пациенту потребовалась спленэктомия из-за чрезмерного увеличения селезенки, а СВ была соединена с донорским венозным графтом. В обоих случаях соединение дистальной части венозного графта с контуром ВВШ облегчало декомпрессию порто-мезентериального компартмента, снижая портальную гипертензию и обеспечивая доступ к печеночным воротам для сложной диссекции, необходимой из-за предшествующих обширных операций. Эта техника демонстрирует безопасность и простоту и является альтернативой для пациентов, нуждающихся в ВВШ, но не имеющих стандартного доступа к портальному компартменту, особенно в случаях тяжелой портальной гипертензии и повторных ТП [12].

Необычный клинический случай, описываемый C. Salloum et al., продемонстрировал ранее не документированный новаторский метод ВВШ во время ТП с использованием проходимой околопупочной вены (paraumbilical vein). У пациента, нуждавшегося в ВВШ во время ТП, предтрансплантационная КТ выявила крупную проходимую околопупочную вену. До вскрытия брюшной полости было установлено чрескожное бедренно-подмышечное ВВШ, подключенное к околопупочной вене. Этот подход обеспечил спланхническую венозную декомпрессию на протяжении всей операции. Использование околопупочной вены для ВВШ при ТП представляет собой перспективное направление для аналогичных случаев в будущем [28].

S.P. Butt et al. из Абу-Даби (ОАЭ) в 2024 году продемонстрировали опыт применения ВВШ при ТП у 11 пациентов с различными показаниями, включая высокий балл по шкале MELD (Model for End-Stage Liver Disease), предшествующие абдоминальные операции и спайки, множественный спонтанный бактериальный перитонит, тромбоз воротной вены и ишемическую болезнь сердца с сердечной недостаточностью. Авторы сообщали о положительных результатах ВВШ, а также об отсутствии случаев сосудистых осложнений, связанных с канюляцией, или проблем, связанных с ВВШ. Более того, синдром постреперфузии не отмечался ни в одном из случаев [12].

Потенциальные преимущества ВВШ включают улучшение гемодинамической стабильности во время беспеченочной фазы, вторичной по отношению к сохранению венозного возврата, снижение кровопотери, связанной с портальной гипертензией, и сохранение кровотока к другим жизненно важным органам [10, 29]. Кроме того, некоторые пациенты с метаболическим или холестатическим заболеванием печени даже при отсутствии портальной гипертензии подвергаются повышенному риску портального застоя и могут нуждаться в ВВШ или временном портокавальном шунтировании. ВВШ может способствовать перенаправлению кровотока в случаях со сложной анатомией и/или сложным хирургическим воздействием (т. е. массивной гепатомегалией), а также способствовать декомпрессии портально-брыжеечного кровообращения [3] и ограничивать диффузное абдоминальное кровотечение из венозных коллатералей [14]. Наконец, ВВШ можно рассматривать в случаях фульминантной печеночной недостаточности в качестве средства поддержания венозного возврата, помогающего снизить потребность в избыточной жидкости, которая может усугубить внутричерепную гипертензию и потенциальный отек мозга.

Однако некоторые авторы сообщают, что в большинстве исследований, в которых сравнивали исходы ТП с рутинным применением ВВШ и без него, не выявлены существенные различия в продолжительности операции [9–13], переливании компонентов крови [22, 23, 30], ранней послеоперационной смертности [31], послеоперационном остром повреждении почек [24, 32], частоте ранних осложнений [24, 33] или продолжительности пребывания в стационаре [23, 32, 34]. Группа авторов рекомендует не прибегать к рутинному внедрению ВВШ, но признает, что существуют конкретные обстоятельства, при которых его использование может быть оправдано [13].

Следуя современным тенденциям, необходимо в каждом конкретном случае задуматься о необходимости применения ВВШ, учитывая вышеизложенные показания и противопоказания. Операции на печени у пациентов высокого хирургического риска могут сопровождаться большой одномоментной кровопотерей, требующей немедленного возврата крови в системное русло. Использование систем для реинфузии крови (CellSaver) не всегда позволяет осуществить возврат крови моментально, этот процесс требует определенного времени [35, 36].

Таким образом, с решением одних задач и усовершенствованием систем ВВШ для безопасного

применения методики появляются новые проблемы, требующие дальнейшего изучения и решения. Современный опыт российских ученых и мировые тенденции демонстрируют рутинное выполнение ТП без ВВШ. Глобальный переход к избирательному применению ВВШ в соответствии с конкретной нозологией, тяжестью пациента, расширением критериев операбельности подчеркивает особый интерес к вспомогательному кровообращению при трансплантации печени и направлен на решение актуальных/спорных вопросов, а также обеспечение безопасности процедуры.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Lapisatepun W, Lapisatepun W, Agopian V, Xia VW*. Venovenous Bypass During Liver Transplantation: A New Look at an Old Technique. *Transplant Proc*. 2020 Apr; 52 (3): 905–909. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.048.
2. *Reddy K, Mallett S, Peachey T*. Venovenous bypass in orthotopic liver transplantation: time for a rethink? *Liver Transpl*. 2005 Jul; 11 (7): 741–749. doi: 10.1002/lt.20482.
3. *Fonouni H, Mehrabi A, Soleimani M, Müller SA, Büchler MW, Schmidt J*. The need for venovenous bypass in liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2008; 10 (3): 196–203. doi: 10.1080/13651820801953031.
4. *Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
5. *Moore FD, Wheele HB, Demissianos HV, Smith LL, Balankura O, Abel K et al*. Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann Surg*. 1960 Sep; 152 (3): 374–387.
6. *Welch CS*. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull*. 1955; 2: 54–55.
7. *Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR*. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet*. 1963 Oct; 117: 385–395.
8. *Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ et al*. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*. 1982 Sep-Oct; 2 (5): 614–636. doi: 10.1002/hep.1840020516.
9. *Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC Jr, Iwatsuki S et al.* Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg*. 1984 Oct; 200 (4): 524–534. doi: 10.1097/00000658-198410000-00013.
10. *Griffith BP, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE*. Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1985 Mar; 160 (3): 270–272.
11. *Myers GJ*. Perfusion applications during liver transplantation. *Perfusion*. 1987 Jan; 2 (1): 51–56.
12. *Butt SP, Kumar A, Ashiq F, Minou A, Iuppa G, Quintini C*. Venovenous bypass in liver transplantation: Exploring the benefits, efficacy, and safety. *J Extra Corpor Technol*. 2024 Jun; 56 (2): 77–81. doi: 10.1051/ject/2024005.
13. *Weinberg L, Caragata R, Hazard R, Ludski J, Lee DK, Slifirski H et al*. Venovenous bypass in adult liver transplant recipients: A single-center observational case series. *PLoS One*. 2024 May 31; 19 (5): e0303631. doi: 10.1371/journal.pone.0303631.
14. *Mossdorf A, Ulmer F, Junge K, Heidenhain C, Hein M, Temizel I*. Bypass during Liver Transplantation: Anachronism or Revival? Liver Transplantation Using a Combined Venovenous/Portal Venous Bypass-Experiences with 163 Liver Transplants in a Newly Established Liver Transplantation Program. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015: 967951. doi: 10.1155/2015/967951.
15. *Estrin JA, Belani KG, Ascher NL, Lura D, Payne W, Najarian JS*. Hemodynamic changes on clamping and unclamping of major vessels during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1989 Jun; 21 (3): 3500–3505.
16. *Локшин ЛС, Лаптий АВ*. Вено-венозное шунтирование при ортотопической трансплантации печени. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 1999; (1): 49–53. *Lokshin LS, Laptiy AV*. Veno-venous bypass in orthotopic liver transplantation. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 1999; (1): 49–53.
17. *Лаптий АВ*. Вено-венозное шунтирование при ортотопической трансплантации и обширных резекциях печени: экспериментально-клиническое исследование: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1999; 23. *Laptii AV*. Veno-venous bypass in orthotopic transplantation and extensive liver resections: Experimental and clinical study: Abstract of a PhD thesis. Moscow, 1999; 23.
18. *Журавель СВ, Чугунов АО, Луцык КН, Тимербаев ВХ, Чжао АВ*. Преимущества и недостатки применения вено-венозного обходного шунтирования при трансплантации печени. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (5): 70–74. *Zhuravel SV, Chugunov AO, Lutsyk KN, Timerbayev VKh, Chzhao AV*. Advantages and Disadvantages of Vein-Venous Bypass During Liver Transplantation. *General resuscitation*. 2008; 4 (5): 70–74.
19. *Луцык КН, Чугунов АО, Журавель СВ, Новрузбеков МС, Чжао АВ*. Особенности проведения веновенозного шунтирования при трансплантации печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2005; 10 (2): 205b-205. *Lutsyk KN, Chugunov AO, Zhuravel SV, Novruzbekov MS, Zhao AV*. Features of venovenous bypass surgery in liver transplantation. *Annals of surgical hepatology*. 2005; 10 (2): 205b–205.
20. *Бондаренко ДМ, Сдвигова АГ, Зубенко СИ, Монахов АР, Устин СЮ, Попцов ВН*. Система и способ вспомогательного кровообращения при хирургических вмешательствах на печени. Патентообладатель ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. – 2023. – № 2812592. *Bondarenko DM, Sdvigova AG, Zubenko SI, Monakhov AR, Ustin SY, Poptsov VN*. System and method for circulatory support during liver surgery. Patent holder: V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and

Orthopedics, Ministry of Health of the Russian Federation. – 2023. – No. 2812592.
21. *Луцык КН*. Обходное вено-венозное шунтирование при трансплантации печени: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2008; 19. *Lutsyk KN*. Bypass venovenous shunting in liver transplantation: Abstract of Cand. Sci. (Medicine) Dissertation. Moscow, 2008; 19.
22. *Kuo PC, Alfrey EJ, Garcia G, Haddow G, Dafoe DC*. Orthotopic liver transplantation with selective use of venovenous bypass. *Am J Surg*. 1995 Dec; 170 (6): 671–675. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80039-7.
23. *Sakai T, Matsusaki T, Marsh JW, Hilmi IA, Planinsic RM*. Comparison of surgical methods in liver transplantation: retrohepatic caval resection with venovenous bypass (VVB) versus piggyback (PB) with VVB versus PB without VVB. *Transpl Int*. 2010 Dec; 23 (12): 1247–1258. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01144.x.
24. *Schmitz V, Schoening W, Jelkmann I, Globke B, Pascher A, Bahra M et al*. Different cava reconstruction techniques in liver transplantation: piggyback versus cava resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014 Jun; 13 (3): 242–249. doi: 10.1016/s1499-3872(14)60250-2.
25. *Navez J, Cauchy F, Dokmak S, Goumard C, Faivre E, Weiss E*. Complex liver resection under hepatic vascular exclusion and hypothermic perfusion with versus without veno-venous bypass: a comparative study. *HPB (Oxford)*. 2019 Sep; 21 (9): 1131–1138. doi: 10.1016/j.hpb.2018.12.012.
26. *Sakai T, Gligor S, Diulus J, McAffee R, Wallis Marsh J, Planinsic RM*. Insertion and management of percutaneous veno-venous bypass cannula for liver transplantation: a reference for transplant anesthesiologists. *Clin Transplant*. 2010 Sep-Oct; 24 (5): 585–591. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01145.x.
27. *Sun K, Hong F, Wang Y, Agopian VG, Yan M, Busuttil RW*. Venovenous Bypass Is Associated With a Lower Incidence of Acute Kidney Injury After Liver Transplantation in Patients With Compromised Pretransplant Renal Function. *Anesth Analg*. 2017 Nov; 125 (5): 1463–1470. doi: 10.1213/ANE.0000000000002311.
28. *Salloum C, Lim C, Lahat E, Compagnon P, Azoulay D*. The veno-venous bypass in liver transplantation: an unfinished product. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016 Jun; 5 (3): 269–272. doi: 10.21037/hbsn.2016.02.03.
29. *Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC Jr, Iwatsuki S*. Advantages of venous bypass during orthotopic transplantation of the liver. *Semin Liver Dis*. 1985 Nov; 5 (4): 344–348. doi: 10.1055/s-2008-1040631.
30. *Hesse UJ, Berrevoet F, Troisi R, Mortier E, Pattyn P, de Hemptinne B*. Liver transplantation by preservation of the caval flow with temporary porto-caval shunt or veno-venous bypass. *Transplant Proc*. 1997 Dec; 29 (8): 3609–3610. doi: 10.1016/s0041-1345(97)01044-0.
31. *Lerut JP, Molle G, Donataccio M, De Kock M, Ciccarelli O, Laterre PF et al*. Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting? *Transpl Int*. 1997; 10 (3): 171–179. doi: 10.1007/s001470050037.
32. *Cabezuelo JB, Ramirez P, Acosta F, Torres D, Sansano T, Pons JA*. Does the standard vs piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation? *Transplant Proc*. 2003 Aug; 35 (5): 1913–1914. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00598-0.
33. *Moreno-Gonzalez E, Meneu-Diaz JG, Fundora Y, Ortega P, Moreno Elola-Olaso A, García García I*. Advantages of the piggy back technique on intraoperative transfusion, fluid compsumption, and vasoactive drugs requirements in liver transplantation: a comparative study. *Transplant Proc*. 2003 Aug; 35 (5): 1918–1919. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00600-6.
34. *Reddy KS, Johnston TD, Putnam LA, Isley M, Ranjan D*. Piggyback technique and selective use of venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2000 Aug; 14 (4 Pt 2): 370–374. doi: 10.1034/j.1399-0012.2000.14040202.x.
35. *Li C, Mi K, Wen TF, Yan LN, Li B, Wei YG*. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. *J Dig Dis*. 2012 Mar; 13 (3): 161–167. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00570.x.
36. *Donohue CI, Mallett SV*. Reducing transfusion requirements in liver transplantation. *World J Transplant*. 2015 Dec 24; 5 (4): 165–182. doi: 10.5500/wjt.v5.i4.165.

Статья поступила в редакцию 7.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 7.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-77-84

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА МСКТ-КАГ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

С.А. Саховский[1], А.О. Шевченко[1–3], Ю.В. Сапронова[1], Н.А. Ручьева[1], Н.Н. Колоскова[1], Б.Л. Миронков[1]

[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

Введение. Одной из ведущих причин потери трансплантата сердца является патология коронарного русла. Из-за денервации пересаженного сердца ишемия сердечного трансплантата обычно клинически не проявляется, что требует ежегодного скринингового обследования реципиентов для исключения васкулопатии трансплантата. Необходимость ежегодного выполнения инвазивной коронароангиографии (КАГ) связана с потенциально опасными для жизни осложнениями, что требует поиска альтернативных безопасных, но не менее эффективных неинвазивных методов диагностики коронарной патологии трансплантата сердца. Мультиспиральная компьютерная томография-коронароангиография (МСКТ-КАГ) уже много лет успешно используется для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) с высоким классом и уровнем доказательности и давно уже стала альтернативой инвазивной коронарографии, что делает актуальным исследование возможности применения данного метода у реципиентов сердца. **Цель:** оценить эффективность использования МСКТ-КАГ в диагностике васкулопатии трансплантата сердца в сравнении с результатами инвазивной коронарной ангиографии. **Материалы и методы.** В исследование включены 46 реципиентов сердца (36 мужчин, 78%) в возрасте от 29 до 68 лет (51,13 ± 10,95), которым в период с 2012-го по 2023 год была выполнена трансплантация сердца (ТС). Срок от ТС до выполнения КАГ был в диапазоне от 201 до 4285 дней (Me = 1097). Всем реципиентам выполняли плановую инвазивную КАГ и МСКТ-КАГ. Для оценки коронарного русла использовали 16-сегментарную модель. Сегменты, которые невозможно было оценить по данным МСКТ, исключались из анализа. **Результаты.** ЧСС при выполнении МСКТ-КАГ составляла от 65 до 105 ударов в минуту (Me = 90) и предварительно медикаментозно не корректировалась. По данным инвазивной КАГ было оценено 690 сегментов, по данным МСКТ-КАГ удовлетворительного качества было 683 сегмента. По данным инвазивной КАГ поражение было выявлено в 25 сегментах, по данным МСКТ-КАГ – в 15 сегментах, ложноположительные результаты были в 14 сегментах, а стенозы, определяемые по данным инвазивной КАГ, не были выявлены по МСКТ-КАГ в 10 сегментах. Доза рентгеновского излучения была выше при проведении МСКТ-КАГ и составляла 22,60 мЗв против 10 мЗв при выполнении КАГ (p = 0,001). Также при проведении МСКТ-КАГ требовалось введение большей дозы рентгеноконтрастного вещества 90 и 60 мл (p = 0,001) соответственно. До и после выполнения МСКТ-КАГ уровень креатинина в сыворотке крови составлял 91,35 ± 18,09 и 95,17 ± 18,53 ммоль/л, значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 86,28 ± 17,79 и 82,96 ± 17,72 мл/мин/1,73 м^2. Несмотря на необходимость использования большего количества контрастного вещества и скомпрометированной функции почек у реципиентов сердца из-за нефротоксичности иммуносупрессивной терапии, после выполнения МСКТ-КАГ, контрастиндуцированной нефропатии не наблюдалось. Сравнительный анализ результатов МСКТ-КАГ и инвазивной КАГ показал, что чувствительность МСКТ-КАГ составила 60%, специфичность – 97%, положительная прогностическая значимость – 52%, отрицательная прогностическая значимость – 98%. **Заключение.** МСКТ-КАГ в диагностике васкулопатии

Для корреспонденции: Саховский Степан Анатольевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-29-71. E-mail: milifolium@gmail.com

Corresponding author: Stepan Sakhovsky. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-29-71. E-mail: milifolium@gmail.com

трансплантата сердца может использоваться для исключения стенотического поражения коронарных артерий, так как имеет высокую специфичность – 97% и отрицательную прогностическую значимость – 98%. Использование МСКТ-КАГ для выявления стенозов/рестенозов в коронарном русле трансплантата сердца требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: васкулопатия трансплантата сердца, МСКТ-коронарография, трансплантация сердца.

NONINVASIVE DIAGNOSIS CORONARY COMPUTED TOMOGRAPHIC ANGIOGRAPHY LESIONS OF CORONARY ARTERIES OF THE TRANSPLANTED HEART

S.A. Sakhovsky[1], A.O. Shevchenko[1–3], Yu.V. Sapronova[1], N.A. Rucheva[1], N.N. Koloskova[1], B.L. Mironkov[1]

[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

Background. Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of graft loss after heart transplantation (HT). Owing to cardiac denervation, myocardial ischemia in transplanted hearts is typically clinically silent, necessitating regular screening of recipients to detect transplant vasculopathy. Routine annual invasive coronary angiography (iCAG), however, is associated with potentially life-threatening complications, prompting the search for safe and equally effective non-invasive diagnostic alternatives. Multislice computed tomography coronary angiography (MSCT-CAG) has been widely and successfully used for many years in CAD diagnosis, with a high class and level of evidence, and has long been an alternative to iCAG. This underscores the relevance of evaluating its applicability in heart transplant recipients. **Objective:** to assess the diagnostic effectiveness of MSCT-CAG in detecting cardiac allograft vasculopathy in comparison with iCAG. **Materials and methods.** The study included 46 heart transplant recipients (36 men, 78%) aged 29–68 years (mean age 51.1 ± 10.9 years) who underwent HT between 2012 and 2023. The interval from transplantation to CAG ranged from 201 to 4,285 days (mean 1,097 days). All patients underwent scheduled iCAG and MSCT-CAG. Coronary arteries were evaluated using a 16-segment model. Segments that could not be reliably assessed on MSCT-CAG images were excluded from the analysis. **Results.** Heart rate during MSCT-CAG ranged from 65 to 105 beats per minute (median 90 bpm) and was not adjusted with medication prior to scanning. Invasive CAG allowed assessment of 690 coronary segments, while 683 segments were of diagnostic quality on MSCT-CAG. According to iCAG, coronary lesions were identified in 25 segments. MSCT-CAG detected lesions in 15 segments, yielded false-positive findings in 14 segments, and failed to identify stenoses detected by invasive CAG in 10 segments. X-ray dose was significantly higher during MSCT-CAG (22.6 mSv) compared with iCAG (10 mSv; $p = 0.001$). MSCT-CAG also required a larger volume of contrast medium (90 mL *vs*. 60 mL; $p = 0.001$). Serum creatinine levels before and after MSCT-CAG were 91.35 ± 18.09 and 95.17 ± 18.53 μmol/L, respectively, while glomerular filtration rate (GFR) values were 86.28 ± 17.79 and 82.96 ± 17.72 mL/min/1.73 m^2. Despite the higher contrast load and compromised renal function due to the nephrotoxicity of immunosuppressive therapy, no cases of contrast-induced nephropathy were observed following MSCT-CAG. Comparative analysis demonstrated that MSCT-CAG had a sensitivity of 60%, specificity of 97%, positive predictive value of 52%, and negative predictive value of 98% relative to iCAG. **Conclusion.** In the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy, MSCT-CAG can be used to rule out coronary artery stenosis, demonstrating high specificity (97%) and negative predictive value (98%). The use of MSCT-CAG for the detection of stenosis/restenosis of the coronary vasculature in transplanted hearts requires further study.

Keywords: cardiac allograft vasculopathy, MSCT coronary angiography, heart transplant.

ВВЕДЕНИЕ

Коронарная патология является ведущей причиной функциональной потери трансплантата сердца. Своевременное выявление и коррекция болезни коронарных артерий пересаженного сердца может значительно улучшить прогноз для реципиентов сердца [1]. В настоящее время, согласно рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) от 2023 г., в качестве основного метода диагностики васкулопатии трансплантата сердца

используют коронароангиографию (КАГ) [2]. Современные рекомендации, на самом высоком уровне поддерживают (Ia) выполнение мультиспиральной компьютерной коронароангиографии для выявления патологии коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца [3]. Это обстоятельство позволило рассматривать данный метод диагностики и у реципиентов сердца. На сегодняшний день представлен ряд исследований, где продемонстрирован высокий уровень информативности МСКТ-КАГ в выявлении коронарной патологии трансплантата сердца [4–7]. Метаанализ 13 проспективных исследований использования МСКТ-КАГ у пациентов после операции ТС, куда вошло 615 пациентов (средний возраст 52 года, 83% мужчин) и было проанализировано 9481 сегмент, показал, что метод МСКТ-КАГ у реципиентов сердца имеет 94% чувствительность, 92% специфичность, 99% отрицательное прогностическое значение и 67% положительное прогностическое значение для обнаружения стенозов более 50% в сравнении с инвазивной ангиографией. Добавление количественного анализа бляшек также может улучшить чувствительность для обнаружения васкулопатии трансплантата сердца [8]. На основании современных исследований можно рассматривать МСКТ-КАГ для диагностики васкулопатии трансплантата сердца как достаточно информативный неинвазивный метод визуальной оценки состояния коронарного русла трансплантата сердца с достаточно высокой чувствительностью (86–89%) и специфичностью (89–99%). Важно отметить, что инвазивная коронарография, хоть и является «золотым стандартом» в диагностике васкулопатии трансплантата сердца, сопряжена с необходимостью в госпитализации пациента и процедурными рисками. Ежегодное увеличение количества реципиентов под наблюдением делает актуальным внедрение неинвазивного скрининга коронарного русла при помощи МСКТ-КАГ с целью выявления пациентов с признаками БКАПС и оценки его прогрессирования, для определения показаний и очередности для госпитализации.

Цель: оценить эффективность использования МСКТ-КАГ в диагностике васкулопатии трансплантата сердца в сравнении с результатами инвазивной коронарной ангиографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 46 реципиентов сердца (36 мужчин, 78%) в возрасте от 29 до 68 лет (51,13 ± 10,95), которым в период с 2012-го по 2023 год была выполнена трансплантация сердца (ТС). Срок от ТС до выполнения КАГ был в диапазоне от 201 до 4285 дней (Me = 1097). Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Всем реципиентам выполняли плановую инвазивную КАГ и МСКТ-КАГ. Для оценки коронарного русла пользовались 16-сегментарной классификацией коронарного русла согласно Американской кардиологической ассоциации [9].

Сегменты, которые невозможно было оценить по данным МСКТ, исключались из анализа. Также учитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС) во время процедуры, динамику уровня креатинина. Контрастиндуцированной нефропатией считали рост уровня креатинина сыворотки крови более чем на 25% от исходного значения. Все пациенты проходили стандартное обследование, которое включало ЭКГ, ЭхоКГ. ЭКГ включало 12-канальную регистрацию потенциалов сердца на аппарате «Megacart» (Siemens, Германия). ЭхоКГ проводили на аппарате

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Clinical characteristics of the patients

Количественные показатели	M ± SD / Me	n	min	max
Возраст, лет	51,13 ± 10,95	46	29,00	68,00
ИМТ	27,58 ± 3,91	46	18,80	35,80
Время от операции ТС (Me), дни	1097,50	46	201,00	4285,00
Уровень креатинина в сыворотке крови до выполнения МСКТ-КАГ, мкмоль/л	91,35 ± 18,09	46	58,00	140,00
СКФ до выполнения МСКТ-КАГ, мл/мин/1,73 м^2	86,28 ± 17,79	46	53,00	119,40
ФВ (Me), %	65,00	46	46,00	73,00
КДО (S-L), мл (Me)	78,00	46	59,00	122,00
КСО (S-L), мл (Me)	28,50	46	18,00	59,00

Абсолютные показатели	Категории	n	%
Пол реципиента	Муж.	36	78,3
	Жен.	10	21,7
Причина выполнения операции ТС	ДКМП	22	47,8
	ИКМП	21	45,7
	Другие причины	3	6,5
Сахарный диабет	Наличие	9	19,6
	Отсутствие	37	80,4
Артериальная гипертензия	Наличие	29	63,0
	Отсутствие	17	37,0
Дислипидемия	Наличие	23	50,0
	Отсутствие	23	50,0
Хроническая болезнь почек	Наличие	18	39,1
	Отсутствие	28	60,9

«VIVID 9» (GE, США). Классическую полипроекционную коронарную ангиографию (КГ) выполняли по методике M. Judkins бедренным или радиальным доступом на аппарате ALLURA XPER (Phillips, Нидерланды). Стандартный протокол включал в себя 5 проекций для левой коронарной артерии и 2 проекции для правой. Данные исследования обрабатывали стандартными методами статистики с помощью программы Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics версии 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первым этапом исследуемым пациентам была выполнена инвазивная КАГ. В 63% (n = 29) использовали радиальный доступ, в остальных случаях – бедренный (n = 17). Технический успех процедуры был достигнут в 100% случаев. Интрапроцедуральных осложнений и случаев контрастиндуцированной нефропатии не было. На основе результатов ангиограмм было оценено 690 сегментов. Без поражения было 665 сегментов, стенозы выявлены в 25 сегментах, в 2 случаях выявлены хронические тотальные окклюзии и описаны проходимые, ранее имплантированные стенты, без признаков стенозов. Поражения определяли: в проксимальных сегментах ПМЖВ (n = 5), ОВ (n = 1) и ПКА (n = 2); средних сегментах ПМЖВ (n = 8), ОВ (n = 1) и ПКА (n = 2); дистальных сегментах ПМЖВ (n = 5); диагональная ветвь (n = 1). Стенозы не встречались в стволе ЛКА, дистальных отделах ОВ и ПКА, а также в ДВ2, ВТК, ЗБВ и ЗМЖВ ПКА. Типы коронарного кровоснабжения трансплантатов, включающих интермедиарную артерию, не встречались.

Следующим этапом, через 1–3 дня, всем реципиентам была выполнена МСКТ-КАГ. Технический успех процедуры был достигнут в 100% случаев. Частота сердечных сокращений (ЧСС) при выполнении МСКТ-КАГ составляла от 65 до 105 ударов в минуту (Me = 90) и предварительно медикаментозно не корректировалась. По данным МСКТ-КАГ удовлетворительного диагностического качества было 683 сегмента, исключено 7 сегментов, которые достоверно оценить не представлялось возможным из-за неудовлетворительного качества (n = 3), наличия артефактов (n = 2), а 2 сегмента количественно оценить не удалось и трактовали как диффузное поражение. Без поражения было 654 сегмента, стенозы выявлены в 29 сегментах. Поражения определяли: в проксимальных сегментах ПМЖВ (n = 7), ОВ (n = 1) и ПКА (n = 4); средних сегментах ПМЖВ (n = 7), ОВ (n = 1); дистальных сегментах ПМЖВ (n = 3); диагональной ветви (n = 2). Стенозы не встречались в стволе ЛКА, дистальных отделах ОВ и ПКА, а также в ДВ2, ВТК, ЗБВ и ЗМЖВ ПКА. Результаты инвазивной коронароангиографии и МСКТ-КАГ представлены на схеме 16-сегментарной модели коронарного русла согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (рис. 1).

Сравнительный анализ результатов МСКТ-КАГ и инвазивной КАГ показал, что инвазивной КАГ поражение было выявлено в 25 сегментах, по данным МСКТ-КАГ истинное поражение выявлено в 15 сегментах, ложноположительные результаты были в 14 сегментах, а стенозы, определяемые по данным инвазивной КАГ, не были выявлены по МСКТ-КАГ в 10 сегментах. На основании полученных данных была рассчитана чувствительность метода МСКТ-КАГ в оценке васкулопатии трансплантата сердца, которая составила 60%, специфичность – 97%, положительная прогностическая значимость – 52%, отрицательная прогностическая значимость – 98%.

Дополнительно было проведено сравнение дозы рентгеновского излучения и количества использованного рентгеноконтрастного вещества (табл. 2).

Следует отметить, что доза излучения была выше при проведении МСКТ-КАГ и составляла 22,60 мЗв против 10 мЗв при выполнении КАГ (p = 0,001), а также при проведении МСКТ-КАГ требовалось введение большей дозы рентгеноконтрастного вещества 90 и 60 мл (p = 0,001) соответственно.

Проведен анализ динамики уровня креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации до и после выполнения МСКТ-КАГ. Уровень креатинина в сыворотке крови составлял 91,35 ± 18,09 и 95,17 ± 18,53 мкмоль/л, значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 86,28 ± 17,79 и 82,96 ± 17,72 мл/мин/1,73 м^2. Далее оценили динамику креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации в зависимости от наличия ХБП (рис. 2).

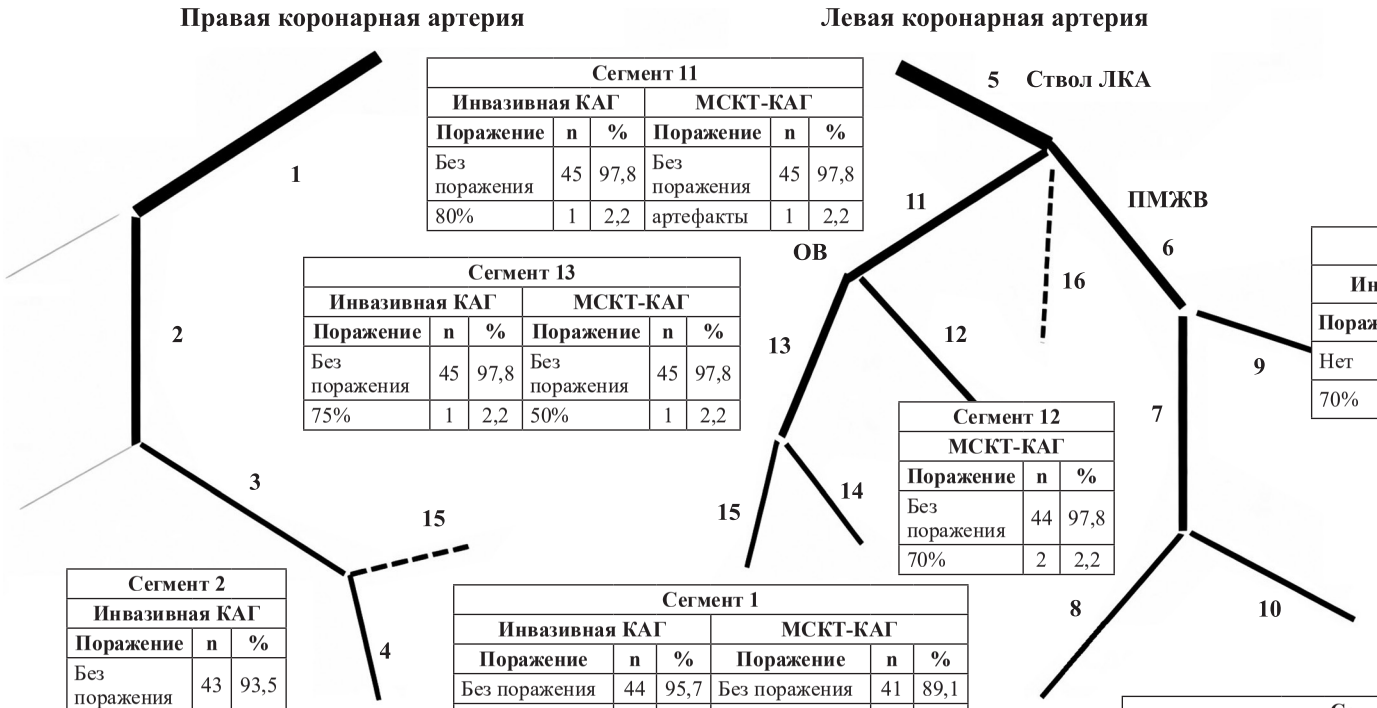
У реципиентов без ХБП уровень креатинина сыворотки крови до и после выполнения МСКТ-КАГ значимо не отличался (p = 0,896) и соответственно составлял 74,36 ± 7,8 и 74,62 ± 8,48 мкмоль/л. Пациенты, которые имели ХБП, показывали значимый рост уровня креатинина (p = 0,005) после выполнения МСКТ-КАГ, который до процедуры в среднем составлял 95,49 ± 17,5 мкмоль/л, после – 100,17 ± 16,79 мкмоль/л.

Таблица 2

Сравнение дозы рентгеновского излучения и количества использованного рентгеноконтрастного вещества

Comparison of radiation dose and volume of contrast agent used

Показатели	Группы		p
	Инвазивная КАГ	МСКТ-КАГ	
Доза, Me [IQR]	10,00 [6,65; 11,30]	22,60 [21,02; 25,00]	0,001
Контраст, Me [IQR]	60,00 [50,00; 60,00]	90,00 [90,00; 95,00]	0,001



Сегмент 11					
Инвазивная КАГ			МСКТ-КАГ		
Поражение	n	%	Поражение	n	%
Без поражения	45	97,8	Без поражения	45	97,8
80%	1	2,2	артефакты	1	2,2

Сегмент 13					
Инвазивная КАГ			МСКТ-КАГ		
Поражение	n	%	Поражение	n	%
Без поражения	45	97,8	Без поражения	45	97,8
75%	1	2,2	50%	1	2,2

Сегмент 12		
МСКТ-КАГ		
Поражение	n	%
Без поражения	44	97,8
70%	2	2,2

Сегмент 6					
Инвазивная КАГ			МСКТ-КАГ		
Поражение	n	%	Поражение	n	%
Без поражения	41	89,1	Без поражения	38	80,4
50%	3	6,5	Окклюзия	1	2,2
60%	1	2,2	20%	1	2,2
Окклюзия	1	2,2	30%	1	2,2
			35%	1	2,2
			50%	2	4,3
			75%	1	2,2
			Диффузные изменения	1	2,2
			Достоверно оценить не представляется возможным	1	2,2

Сегмент 9					
Инв. КАГ			МСКТ-КАГ		
Пораж.	n	%	Пораж.	n	%
Нет	45	97,8	Нет	44	96
70%	1	2,2	30%	1	2,2
			50%	1	2,2

Сегмент 7					
Инвазивная КАГ			МСКТ-КАГ		
Поражение	n	%	Поражение	n	%
Без поражения	37	80,4	Без поражения	35	77,8
Окклюзия	1	2,2	Окклюзия	2	4,4
50%	2	4,3	40%	1	2,2
60%	2	4,3	50%	3	6,7
			60%	1	2,2
			80%	2	4,4
			Артефакт	1	2,2
			Достоверно оценить не представляется возможным	1	2,2

Сегмент 2		
Инвазивная КАГ		
Поражение	n	%
Без поражения	43	93,5
60%	1	2,2
70%	1	2,2
Стент проходим, без рестенозов	1	2,2

Сегмент 1					
Инвазивная КАГ			МСКТ-КАГ		
Поражение	n	%	Поражение	n	%
Без поражения	44	95,7	Без поражения	41	89,1
50%	1	2,2	25%	1	2,2
70%	1	2,2	35%	1	2,2
			50%	1	2,2
			60%	1	2,2
			Диффузные изменения	1	2,2

Сегмент 8					
Инвазивная КАГ			МСКТ-КАГ		
Поражение	n	%	Поражение	n	%
Без поражения	41	89,1	Без поражения	42	93,3
70%	1	2,2	10%	1	2,2
75%	3	6,5	80%	1	2,2
Окклюзия	1	2,2	Окклюзия	1	2,2
			Достоверно оценить не представляется возможным	1	2,2

Сегменты коронарного русла без поражения	
Инвазивная КАГ	МСКТ-КАГ
3, 4, 5, 10, 12, 14, 15	2, 3, 4, 5, 10, 14, 15

Рис. 1. Результаты инвазивной коронароангиографии и МСКТ-КАГ на схеме 16-сегментарной модели классификации коронарного русла согласно Американской кардиологической ассоциации. Правая коронарная артерия (ПКА): сегмент 1 – проксимальная часть ПКА; 2 – средняя часть ПКА; 3 – дистальная часть ПКА; 4 – задняя межжелудочковая ветвь. Левая коронарная артерия (ЛКА): 5 – ствол ЛКА; 6 – проксимальная часть ПМЖВ; 7 – средняя часть ПМЖВ; 8 – дистальная часть ПМЖВ; 9 – первая диагональная; 10 – вторая диагональная; 11 – проксимальная часть огибающей ветви (ОВ); 12 – первая артерия тупого края; 13 – дистальная часть ОВ; 14 – заднебоковая артерия; 15 – ЗМЖВ; 16 – промежуточная ветвь

Fig. 1. Results of invasive CAG and MSCT-CAG assessed using the 16-segment coronary artery model according to the American Heart Association classification. Right coronary artery (RCA): segment 1 – proximal RCA; 2 – mid RCA; 3 – distal RCA; 4 – posterior descending artery. Left coronary artery (LCA): segment 5 – left main coronary artery; 6 – proximal left anterior descending artery (LAD); 7 – mid LAD; 8 – distal LAD; 9 – first diagonal branch; 10 – second diagonal branch; 11 – proximal circumflex artery (LCx); 12 – first obtuse marginal branch; 13 – distal LCx; 14 – posterolateral branch; 15 – LCA; 16 – intermediate (ramus intermedius) branch

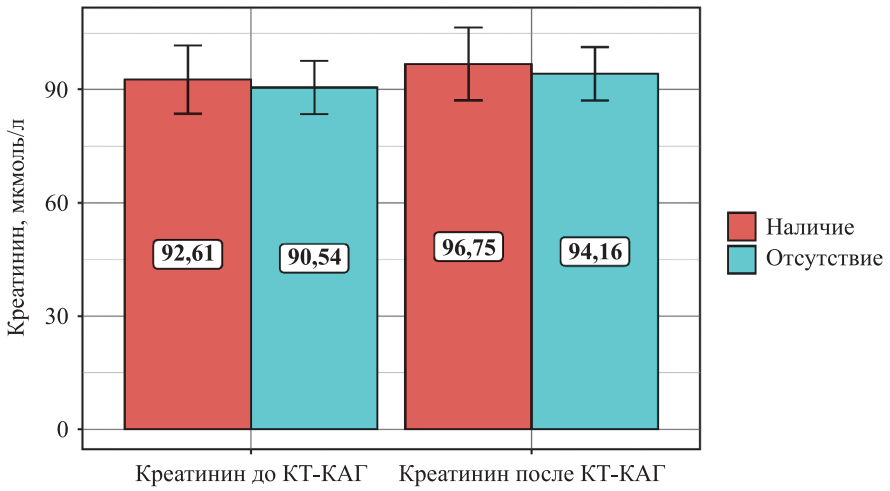


Рис. 2. Анализ динамики креатинина в сыворотке крови, в зависимости от наличия ХБП

Fig. 2. Analysis of serum creatinine dynamics depending on the presence of CKD

Важно отметить, что несмотря на значимый рост уровня креатинина сыворотки крови у реципиентов с ХБП после выполнения МСКТ-КАГ, этот рост не превышал 5% от исходного значения.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 15 лет в России количество выполняемых операций трансплантации сердца существенно выросло и в 2024 году составило 450, из которых 294 трансплантации были выполнены в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Поэтому в настоящее время под наблюдением находится более 3000 реципиентов [10]. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) продолжает оставаться ведущей причиной потери трансплантата, и по данным реестра Международного общества по трансплантации сердца и легких (ISHLT), через 10 лет выявляется уже практически у половины реципиентов сердца [1, 11]. Данное обстоятельство требует постоянного скрининга состояния коронарного русла. Инвазивная коронарография продолжает оставаться «золотым стандартом» в диагностике васкулопатии трансплантата сердца (класс I, уровень доказательности C по рекомендациям ISHLT 2023), ее выполнение сопряжено с риском развития жизнеугрожающих осложнений (нарушения ритма, развитие острой контрастиндуцированной почечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения, диссекции коронарных артерий, кровотечения в месте пункции магистральных артерий и т. п.), частота встречаемости которых хоть не высока и составляет примерно 1,8%, но может приводить к летальным исходам, на которые приходится 0,1% [12]. В связи с этим актуальным становится поиск неинвазивных альтернативных и эффективных методов диагностики коронарной патологии трансплантированного сердца. Современные исследования демонстрируют приближение результатов диагностики поражения коронарного русла у реципиентов сердца к результатам аналогичного выявления у пациентов с ИБС. В исследовании B. Foldyna et al. в 2020 г. с применением 128-рядного МСК-томографа второго поколения и определением количественных показателей коронарных сегментов вошли 50 пациентов (84% мужчин) в возрасте 53,6 ± 11,9 года со сроком наблюдения после операции ТС 6,7 ± 4,7, с ранее верифицированной васкулопатией и без нее. Интервал между КАГ и МСКТ-КАГ составил один день. В результате средняя доза облучения составила 5,8 мЗв. Среди 42 мужчин (84%) и 8 женщин (16%), распространенность БКАПС составила 38% (19 из 50). При средней ЧСС 74,1 ± 8,5 уд/мин диагностическое качество изображения по данным МСКТ-КАГ имело 692 коронарных сегмента, из них 632 (91,4%) были сопоставимы с данными КАГ и 56 сегментов были исключены из-за низкого качества. Из 632 сегментов 190 проксимальных (30,1%) и 442 дистальных сегментов (69,9%). Анализ коронарной стенки показал, что на долю фиброзной ткани приходится 44,7%, на долю фиброзно-жировой – 18,6%, доля мягких бляшек – 8,5% и кальцинированной – 1,0%. Дистальные сегменты были поражены чаще, чем проксимальные. Данное исследование продемонстрировало, что МСКТ-КАГ высокоэффективна при выявлении выраженных стенозов ≥50% и хорошо согласуется с данными инвазивной КАГ у реципиентов сердца (прогностическая отрицательная ценность – 98–100%, чувствительность – 78%, специфичность – 75%). Кроме того, МСКТ-КАГ способна выявлять БКАПС на ранних стадиях при количественном анализе коронарной стенки (объеме и составе бляшек), что позволит скорректировать медикаментозную терапию [13]. В работе V. Ojha et al. 2022 г. оценили диагностическую точность МСКТ с двумя источни-

ками (192 – детекторная, 384 – срезовая) для выявления васкулопатии трансплантата сердца в сравнении с КАГ. Для исследования были отобраны 38 пациентов, из них 27 мужчин. Средний возраст составил 33,66 ± 11,45 года, среднее время после операции ТС было в диапазоне от 10 до 226 мес. (медиана – 23,5). Распространенность васкулопатии трансплантата (CAV от 1-й до 5-й степени стенозирования) по данным МСКТ-КАГ составила 44,7% (n = 17), по результатам инвазивной КАГ составила 39,5% (n = 15), значимые поражения CAV (3–5-й степени) по данным МСКТ были выявлены у 21,1% (n = 8), а по результатам инвазивной КАГ составили 15,8% (n = 6). Приемлемое диагностическое качество имели 557 сегментов из 576 (96,7%). Средняя доза ренгеновского излучения при использовании составляла МСКТ-КАГ – 4,24 ± 2,15 мЗв, и для инвазивной КАГ – 4,8 ± 1,8 мЗв. Среднее количество контрастного вещества – 42 мл. При выявлении признаков васкулопатии любой степени чувствительность составляла 100%, специфичность – 91,3%, PPV – 88,2%, NPV – 100%, диагностическая точность – 94,73%. При выявлении значимого стенотического поражения чувствительность составляла 100%, специфичность – 94%, PPV – 75%, NPV – 100%, диагностическая точность – 95%. Аналогичные данные были получены и при сегментарном анализе – 96; 97,6; 80; 99,6% соответственно. Было продемонстрировано, что при относительно невысокой дозе радиации (4,24 ± 2,16 мЗв) получена высокая диагностическая точность и превосходная чувствительность, специфичность и NPV для обнаружения признаков васкулопатии трансплантата сердца, а также значимого стенотического поражения коронарных артерий в сравнении с инвазивной КАГ [9]. Анализируя результаты представленных выше работ и данные, полученные в нашем исследовании, мы также видим высокую специфичность – 97%, отрицательную прогностическую значимость 98% изучаемого метода, что позволяет рассматривать возможность выполнения МСКТ-КАГ (в том числе амбулаторно) для исключения поражения коронарного русла трансплантата сердца и оптимизировать отбор пациентов для госпитализации. Другим важным вопросом остается изучение эффективности метода МСКТ-КАГ в выявлении значимого поражения. В данном случае в международной литературе и по данным нашего исследования чувствительность метода МСКТ-КАГ в оценке васкулопатии трансплантата сердца не позволяет однозначно говорить о возможности ее использования для оценки тяжести поражения коронарного русла и определения показаний к реваскуляризации. Важно отметить, что на качество выявления поражения коронарного русла методом МСКТ-КАГ влияет множество факторов: разрешающая способность томографа, наличие у пациентов источников артефактов (скобы на грудине, ЭКС и его электроды и т. п.), ЧСС, диаметр изучаемого сегмента, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МСКТ-КАГ в диагностике васкулопатии трансплантата сердца может использоваться для исключения стенотического поражения коронарных артерий (высокая специфичность – 97%, отрицательная прогностическая значимость – 98%). Несмотря на необходимость использования большего количества контрастного вещества и скомпрометированной функции почек у реципиентов сердца из-за нефротоксичности иммуносупрессивной терапии, после выполнения МСКТ-КАГ контрастиндуцированной нефропатии не наблюдалось. Использование МСКТ-КАГ для выявления стенозов/рестенозов в коронарном русле трансплантата сердца требует дополнительного изучения.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Van Keer JM, Van Aelst LNL, Rega F, Droogne W, Voros G, Meyns B et al*. Long-term outcome of cardiac allograft vasculopathy: Importance of the International Society for Heart and Lung Transplantation angiographic grading scale. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Nov; 38 (11): 1189–1196. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.005. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31543298.
2. *Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E et al*. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023 May; 42 (5): e1–e141. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.015. Epub 2022 Dec 20. PMID: 37080658.
3. *Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al*. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21; 41 (44): 4242. doi: 10.1093/eurheartj/ehz825. PMID: 31504439.
4. *Von Ziegler F, Rümmler J, Kaczmarek I, Greif M, Schenzle J, Helbig S et al*. Detection of significant coronary artery stenosis with cardiac dual-source computed tomography angiography in heart transplant recipients. *Transpl Int*. 2012 Oct; 25 (10): 1065–1071. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01536.x. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22816613.
5. *Миттал ТК, Паникер МГ, Митчелл АГ, Баннер НР*. Васкулопатия аллотрансплантата сердца после трансплантации сердца: электрокардиографически синхронизированная КТ-ангиография сердца для оценки. *Радиология*. 2013; 268: 374–381. *Mittal TK, Panicker MG, Mitchell AG, Banner NR*. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: electro-

cardiographically gated cardiac CT angiography for assessment. *Radiology*. 2013 Aug; 268 (2): 374–381. doi: 10.1148/radiol.13121440. Epub 2013 May 8. PMID: 23657888.

6. *Graaf MA, Broersen A, Kitslaar PH, Roos CJ, Dijkstra J, Lelieveldt BP et al*. Automatic quantification and characterization of coronary atherosclerosis with computed tomography coronary angiography: cross-correlation with intravascular ultrasound virtual histology. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jun; 29 (5): 1177–1190. doi: 10.1007/s10554-013-0194-x. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23417447.
7. *Károlyi M, Kolossváry M, Bartykowszki A, Kocsmár I, Szilveszter B, Karády J et al*. Quantitative CT assessment identifies more heart transplanted patients with progressive coronary wall thickening than standard clinical read. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019 Mar-Apr; 13 (2): 128–133. doi: 10.1016/j.jcct.2018.11.006. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30528167.
8. *Wever-Pinzon O, Romero J, Kelesidis I, Wever-Pinzon J, Manrique C, Budge D et al*. Coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy: a meta-analysis of prospective trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 20; 63 (19): 1992–2004. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.071. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24681148.
9. *Ojha V, Ganga KP, Mani A, Jagia P, Gulati G, Seth S et al*. Detection of cardiac allograft vasculopathy on dual source computed tomography in heart transplant recipients: comparison with invasive coronary angiography. *Br J Radiol*. 2022 Jun 1; 95 (1134): 20211237. doi: 10.1259/bjr.20211237. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35230144; PMCID: PMC10996423.
10. *Готье СВ*. Пресс-конференция директора Центра Шумакова Сергея Готье. [Электронный ресурс]. *Gautier SV*. Press conference of the director of the Shumakov Center Sergei Gautier. [Electronic resource]. URL: https://transpl.ru/about/press-center/press-konferentsiya-direktora-tsentra-shumakova-sergeya-gote/ (дата обращения / date of access: 21.02.2025).
11. *Lee MS, Tadwalkar RV, Fearon WF, Kirtane AJ, Patel AJ, Patel CB et al*. Cardiac allograft vasculopathy: A review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Dec 1; 92 (7): E527–E536. doi: 10.1002/ccd.27893. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30265435.
12. *Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ et al*. Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 15; 37 (8): 2170–2214. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01346-8. PMID: 11419904.
13. *Foldyna B, Sandri M, Luecke C, Garbade J, Gohmann R, Hahn J et al*. Quantitative coronary computed tomography angiography for the detection of cardiac allograft vasculopathy. *Eur Radiol*. 2020 Aug; 30 (8): 4317–4326. doi: 10.1007/s00330-019-06653-3. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179995; PMCID: PMC7338811.

Статья поступила в редакцию 2.09.2025 г.
The article was submitted to the journal on 2.09.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-85-97

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ АНАТОМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА

Ю.В. Семенова, Б.Л. Миронков, Д.А. Изотов

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

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это наиболее частое наследственное заболевание сердца, которое отличается разнообразием проявлений: от морфологических особенностей и течения болезни до клинической картины и гемодинамических параметров. Стратегия лечения ГКМП должна быть строго персонализированной и учитывать не только гемодинамические параметры, но и анатомические особенности. Классификация ГКМП на основе наличия или отсутствия обструкции выводного отдела левого желудочка, а также локализации гипертрофии межжелудочковой перегородки (базальный, срединный и апикальный типы) диктуют выбор оптимальной стратегии ведения пациентов. Медикаментозная терапия, хирургическая миэктомия или спиртовая септальная абляция являются основными методами лечения обструктивной ГКМП, в то время как при необструктивной форме акцент делается на контроле симптомов и профилактике осложнений. Учитывая риск внезапной сердечной смерти, особое внимание следует уделять своевременной имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с высоким риском.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, обструкция выводного отдела левого желудочка, хирургическая миэктомия, спиртовая септальная аблация, трансплантация сердца.

TREATMENT STRATEGIES FOR HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY BASED ON ANATOMICAL VARIANT

Yu.V. Semenova, B.L. Mironkov, D.A. Izotov

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

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited heart disease and is characterized by a variety of manifestations: from morphological features and disease progression to clinical presentation and hemodynamic parameters. Management of HCM should be strictly individualized, considering not only hemodynamic parameters but also anatomical features. Classification based on the presence or absence of left ventricular outflow tract obstruction, as well as the location of interventricular septal hypertrophy (basal, midventricular, and apical), largely determines the optimal management strategy. Drug therapy, surgical myectomy, and alcohol septal ablation are the main treatment options for obstructive HCM, whereas management of the non-obstructive form focuses on symptom control and prevention of complications. Given the risk of sudden cardiac death, timely implantation of an implantable cardioverter-defibrillator in high-risk patients is of paramount importance.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular outflow tract obstruction, surgical myectomy, alcohol septal ablation, heart transplantation.

Для корреспонденции: Семенова Юлия Викторовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (985) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

Corresponding author: Yulia Semenova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (985) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это наиболее частое наследственное заболевание сердца. Распространенность составляет примерно 1 случай на 500 человек [1].

ГКМП характеризуется увеличением толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) (более 15 мм как минимум в одном сегменте миокарда ЛЖ у взрослых), при условии что это увеличение не связано с другими причинами, такими как повышенное артериальное давление [2].

ГКМП отличается разнообразием проявлений: от морфологических особенностей и течения болезни до клинической картины и гемодинамических параметров [3, 4].

Лечение ГКМП может быть консервативным или хирургическим. Хирургические методы включают в себя септальную миэктомию, спиртовую септальную абляцию и трансплантацию сердца. По данным разных авторов, ГКМП составляет 1–5% всех случаев трансплантации сердца, при этом показатели выживаемости у таких пациентов схожи с показателями выживаемости у пациентов с другими видами кардиомиопатии [5–7].

Выбор оптимального метода лечения зависит от конкретного анатомического варианта ГКМП. В данной статье мы рассмотрим, какое лечение является предпочтительным при различных формах этого заболевания.

КЛАССИФИКАЦИИ ГКМП

Yifan Wang et al. проанализировали данные литературы и на основании разных классификаций систематизировали актуальные критерии и отличительные признаки разных подтипов ГКМП (табл. 1) [8].

НЕОБСТРУКТИВНАЯ И ОБСТРУКТИВНАЯ ГКМП

Важнейшим параметром при диагностике и стратификации риска у пациентов с ГКМП является определение наличия или отсутствия обструкции выводного тракта левого желудочка (ВОЛЖ). Понимание патофизиологических различий между этими формами критически важно для выбора оптимальной стратегии лечения.

Необструктивная ГКМП

Исторически ГКМП в первую очередь рассматривалась как заболевание, связанное с динамической обструкцией ВОЛЖ. Именно этот признак определил ее первые названия: идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и мышечный субаортальный стеноз [15, 16].

Примечательно, что в течение последних лет уделялось значительно меньше внимания изучению

Таблица 1

Классификации ГКМП [8]

HCM classification [8]

Признак	Виды
Наличие обструкции выводного тракта левого желудочка (ВОЛЖ)	– обструктивная – необструктивная [9]
Виды необструктивной ГКМП	– стандартный, наиболее распространенный вариант – с дилатационной трансформацией – рестриктивный тип – со снижением сократительной функции ЛЖ [10]
Морфологические особенности сердца и тип гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)	– гипертрофия базального сегмента межжелудочковой перегородки (МЖП) – гипертрофия всей МЖП – гипертрофия МЖП, передней и передне-перегородочной стенок – апикальная ГЛЖ [11]
	– выгнутая в полость ЛЖ МЖП, формирующая полость ЛЖ в форме полумесяца – S-образная форма МЖП – гипертрофия МЖП с ровным контуром – апикальная ГЛЖ – гипертрофия средней части МЖП [12]
	– изолированная гипертрофия МЖП – гипертрофия МЖП и прилегающих отделов (кроме верхушки) – гипертрофия верхушки в сочетании с гипертрофией других стенок – апикальная гипертрофия [13]
	– апикальная ГЛЖ – гипертрофия средней части МЖП – ГЛЖ базального отдела МЖП – диффузная ГЛЖ [14]

естественного течения ГКМП у пациентов, у которых обструкция ВОЛЖ не возникает ни при каких обстоятельствах, в том числе во время физической нагрузки [17–20].

Крупное исследование (n = 573) показало, что пациенты с ГКМП без обструкции ВОЛЖ (в отличие от пациентов с обструкцией) в основном имели стабильное состояние, оставаясь бессимптомными или с минимальными проявлениями заболевания в течение длительного времени. При этом часто удавалось достичь хороших результатов с помощью медикаментозной терапии [17].

Медикаментозное лечение пациентов с необструктивной ГКМП

Лечение сердечной недостаточности у пациентов с необструктивной ГКМП соответствует стандартным рекомендациям терапии сердечной недостаточности. Основная задача медикаментозного лечения – снижение диастолического давления в ЛЖ и улучшение его наполнения. Это достигается замедлением сердечного ритма с помощью бета-блокаторов (ББ), верапамила или дилтиазема, а также осторожным применением петлевых диуретиков. Ввиду отсутствия обструкции ВОЛЖ можно рассмотреть возможность осторожного приема нитратов и ранолазина для облегчения симптомов у пациентов с жалобами на боль за грудиной [3].

Целенаправленное воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) с помощью антифиброзных и антигипертрофических препаратов представляет собой перспективный дополнительный подход к лечению ГКМП. Небольшое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что лозартан замедляет прогрессирование гипертрофии и фиброза миокарда у пациентов с необструктивной ГКМП [21].

Хирургическое лечение пациентов с необструктивной ГКМП

Однако существует важное исключение из этого относительно благоприятного течения необструктивной ГКМП. У небольшой группы пациентов (менее 10%) развивается прогрессирующая сердечная недостаточность, которая не поддается медикаментозному лечению и приводит к выраженным симптомам (III/IV класс по NYHA). Это происходит при так называемой истощенной ГКМП, которая характеризуется нарушением сократительной функции ЛЖ (хотя иногда функция может быть и сохранной). В таких случаях единственным выходом является трансплантация сердца [6, 22, 23].

Трансплантация сердца при ГКМП обеспечивает выживаемость, которая, по данным некоторых исследований, не уступает, а возможно, и превосходит выживаемость при других заболеваниях сердца. Сообщается, что показатели выживаемости после трансплантации сердца при ГКМП составляют 85% через год, 75% – через 5 лет и 61% – через 10 лет [6].

Пациенты с необструктивной ГКМП также подвержены риску развития осложнений, связанных с заболеванием, таких как аритмическая внезапная смерть, тромбоэмболический инсульт и фибрилляция предсердий. Однако эти осложнения встречаются относительно редко в этой группе пациентов. Подчеркивается, что смертность, обусловленная заболеванием, у пациентов с необструктивной ГКМП остается низкой (0,5% в год), с высокой 5- и 10-летней выживаемостью, составляющей 99 и 97% соответственно [17, 19, 24–26].

Обструктивная ГКМП

Систолическое движение передней створки митрального клапана (SAM) является частым явлением при ГКМП, встречающимся до 95% случаев. Клинические проявления могут быть разными: от случайной находки при обследовании сердца до выраженной динамической обструкции ВОЛЖ, приводящей к серьезным нарушениям кровообращения. Приблизительно у 60–70% пациентов с ГКМП присутствует обструкция ВОЛЖ в покое или провоцируемая [27].

Тяжесть SAM градируется следующим образом:
- легкая: кратковременный SAM-эффект без контакта с МЖП;
- умеренная: SAM с контактом с МЖП, длящимся менее $^1/_3$ времени систолы;
- тяжелая: SAM с контактом с МЖП, длящимся более $^1/_3$ времени систолы [28].

Были выделены факторы, предрасполагающие к динамической обструкции и SAM-эффекту при ГКМП (табл. 2) [27].

Межжелудочковая перегородка

Установлено, что S-образная деформация утолщенной МЖП является независимым фактором риска развития SAM-эффекта. Этот эффект обусловлен вихревым перенаправлением раннего низкоскоростного систолического кровотока под митральный клапан, что приводит к его смещению кпереди, в сторону МЖП [27].

Митральный клапан

Общепринятыми нормальными значениями длины створок митрального клапана, определяемыми с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), являются 18–24 мм для передней створки митрального клапана (ПСМК) и 11–14 мм для задней створки митрального клапана (ЗСМК) [29]. У пациентов с ГКМП, по данным чреспищеводной ЭхоКГ, наблюдалось удлинение створок митрального клапана по сравнению с контрольной группой. Размеры ПСМК составили 31 ± 4 мм против 22 ± 3, а размеры ЗСМК – 20 ± 2 мм

против 15 ± 3 ($p < 0,00001$ для обоих случаев) [30]. Исследование с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) с участием 172 пациентов с ГКМП и 15 носителей гена ГКМП без проявления заболевания выявило удлинение створок митрального клапана. Длина ПСМК в среднем составила 26 ± 5 мм, что значительно превышало аналогичный показатель в контрольной группе (19 ± 5 мм, $p < 0,001$). ЗСМК также была значительно длиннее, чем у контрольной группы: 14 ± 4 мм против 10 ± 3 ($p < 0,001$) [31].

Избыточная ткань створок митрального клапана часто выходит за пределы зоны коаптации и обозначается как «остаточная створка», что приводит к увеличению длины и площади створки. Эта ткань первой контактирует с МЖП. При ГКМП нарушения внутрижелудочковой гемодинамики, вызванные нарушением геометрии сердца, приводят к тому, что именно эта остаточная створка митрального клапана вызывает обструкцию ВОЛЖ [32].

Сравнение размеров митрального клапана и желудочков сердца у пациентов с ГКМП и SAM-эффектом с данными контрольной группы показало, что у пациентов с ГКМП значительно уменьшено расстояние от места смыкания створок митрального клапана до МЖП (C-sept) (12 ± 4 мм против 21 ± 3, $p < 0,001$) [33].

Недостаточность митрального клапана при ГКМП чаще всего возникает именно из-за неполного смыкания створок митрального клапана. Это происходит, когда ЗСМК не может двигаться вперед вместе с ПСМК, либо потому, что она слишком короткая, либо потому, что она недостаточно подвижна [34]. Для выбора правильной тактики лечения крайне важно различать недостаточность митрального клапана, вызванную SAM, и первичную недостаточность митрального клапана. Для этого может быть полезно определить направление струи регургитации: если струя направлена назад, это обычно говорит о том, что причиной митральной недостаточности является SAM. Если же струя направлена в центр или вперед, это обычно указывает на то, что проблема связана с самим митральным клапаном [35, 36].

Ранние теории объясняли SAM эффектом Вентури. В соответствии с этим эффектом гипертрофия МЖП приводит к сужению ВОЛЖ. Это сужение уменьшает площадь поперечного сечения, и как следствие, увеличивает скорость кровотока. Ускоренный кровоток смещает створки митрального клапана в сторону МЖП и ВОЛЖ, создавая эффект «всасывания» [37].

В настоящее время описывается явление, которое получило название «диастолическое переднее движение митрального клапана» и рассматривается как предвестник SAM. Поздний диастолический митральный приток крови в ЛЖ генерирует задний вихревой поток, продвигающий створки митрального клапана в переднем направлении еще до начала систолической фазы [38].

Папиллярные мышцы

Утолщение папиллярных мышц, определяемое по данным ЭхоКГ (толщина в короткой оси в конце диастолы более 11 мм), часто встречается при ГКМП – более чем в 50% случаев. МРТ сердца у пациентов с ГКМП также демонстрирует увеличение как количества (2,5 против 2,1, $p < 0,001$), так и общей массы папиллярных мышц [27, 39].

Смещение папиллярных мышц (вперед, к основанию сердца или к верхушке) может приводить к нарушению нормальной гемодинамики ЛЖ, вызывая перекрытие путей притока и оттока ЛЖ [40].

Особую опасность представляет аномальное прикрепление папиллярной мышцы непосредственно к ПСМК, поскольку это вызывает SAM-эффект и

Таблица 2

Причины развития SAM-эффекта при ГКМП [27]

Causes of systolic anterior motion (SAM) in HCM [27]

Область патологии	Особенности
МЖП	S-образная форма МЖП
Митральный клапан	Удлинение створок митрального клапана (как передней, так и задней)
	Увеличение расстояния от точки коаптации створок до верхушки передней створки митрального клапана (области, обозначаемой как «остаточная створка»)
	Более короткое расстояние между точкой коаптации створок и МЖП (C-sept distance)
	Эффект Вентури
	Переднее диастолическое движение митральных створок
Папиллярные мышца	Гипертрофия папиллярных мышц
	Увеличение количества папиллярных мышц
	Смещение и аномалии крепления папиллярных мышц
	Укорочение расстояния между папиллярными мышцами
Хордальный аппарат	Укорочение и фиброз хорд

обструкцию ВОЛЖ, что ухудшает прогноз при ГКМП [41].

Аномалии папиллярных мышц связаны с более высоким градиентом давления в ВОЛЖ в состоянии покоя. Эта связь не зависит от толщины МЖП или частоты сердечных сокращений в покое. Более того, в моделях *in vitro* было показано, что эти аномалии способны вызывать SAM при ГКМП даже без гипертрофии МЖП. По оценкам, до 20% пациентов могут иметь такие аномалии [39, 40, 42].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ГИПЕРТРОФИИ МЖП ПРИ ГКМП И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Клиническое течение и выбор тактики лечения ГКМП во многом определяются не только наличием обструкции ВОЛЖ, но и морфологическими особенностями. В частности, распределение гипертрофии МЖП является важным фактором, который необходимо учитывать. Различные паттерны утолщения МЖП позволяют выделить несколько морфологических вариантов ГКМП, среди которых наиболее часто встречаются базальный, срединный и апикальный типы. Эти типы, определяемые по преимущественной локализации максимальной гипертрофии МЖП, имеют прогностическое значение и влияют на выбор тактики лечения [43].

ГКМП с гипертрофией базального отдела

Базальная гипертрофия МЖП ограничена субаортальной областью и распространяется непосредственно до места прикрепления хорд к верхушке ПСМК [43].

Фокальное утолщение МЖП в субаортальной области, обуславливающее SAM-эффект и обструкцию ВОЛЖ, делает данный анатомический подтип наиболее перспективным для различных методов лечения, направленных на уменьшение толщины МЖП [43].

Медикаментозное лечение пациентов с ГКМП с гипертрофией базального отдела

Метаанализ 37 исследований и 1898 пациентов показал, что у пациентов с обструктивной ГКМП разные медикаментозные препараты позволяют снизить градиент давления в ВОЛЖ с различной эффективностью [44].

Наилучшие результаты показали дизопирамид (–43,5 [95% ДИ –51,6…–35,3]) и ингибиторы сердечного миозина (ИСМ) (–34,8 [95% ДИ –40,6…–29,0]). В сравнении ББ (–20,7 [95% ДИ –29,4…–12,0]) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) (–14,7 [95% ДИ –23,3…–6,1]) продемонстрировали меньший эффект. Значение p взаимодействия <0,01 свидетельствует о статистически значимой разнице между группами. Внутри класса ИСМ мавакамтен продемонстрировал более выраженное снижение градиента давления по сравнению с афикамтеном. Среди ББ наибольшее снижение градиента отмечалось при применении метопролола, а среди БКК наиболее эффективным был верапамил (p взаимодействия <0,01). Эти результаты согласуются с данными, полученными для спровоцированных градиентов давления в ВОЛЖ [44].

Хирургическое лечение пациентов с ГКМП с гипертрофией базального отдела

Согласно общепринятому определению, обструкция ВОЛЖ соответствует пиковому градиенту давления в ВОЛЖ, измеренному методом допплерографии, ≥30 мм рт. ст., однако пороговым значением для инвазивного лечения обычно считается ≥50 мм рт. ст. [3].

Согласно Европейским клиническим рекомендациям [3], инвазивное лечение показано для снижения обструкции ВОЛЖ при наличии следующих критериев:

- градиент в покое или максимальный провоцируемый градиент ≥50 мм рт. ст. (например, при физической нагрузке или пробе Вальсальвы);
- умеренная или тяжелая митральная регургитация, связанная с SAM-эффектом;
- наличие симптомов (функциональный класс II–IV по NYHA);
- синкопе при физической нагрузке или необъяснимые рецидивирующие синкопе, несмотря на максимально переносимую медикаментозную терапию;
- фибрилляция предсердий или умеренная или тяжелая дилатация левого предсердия.

При обструктивной ГКМП, резистентной к медикаментозной терапии, септальная миэктомия (процедура Морроу) является эффективным хирургическим методом. Операция заключается в резекции базальной части МЖП (трансаортальный [45] или трансмитральный [46] доступ), что приводит к увеличению просвета ВОЛЖ и устранению причины развития SAM [47]. При выраженной гипертрофии МЖП выполняют более обширную резекцию, расширяя миэктомию до средней части желудочка, дистальнее точки контакта ПСМК с перегородкой (модифицированная процедура Морроу) [48].

Пациентам с высоким риском хирургического вмешательства, а также тем, кому хирургическое лечение нежелательно, может быть выполнена чрескожная спиртовая септальная абляция [49, 50]. Суть процедуры заключается во введении небольшого количества 96% этанола в первую септальную ветвь левой передней нисходящей артерии. Это вызывает локальный инфаркт миокарда в базальной части МЖП, что впоследствии приводит к ремоделированию ВОЛЖ [51].

Таблица 3

Сравнение хирургического и эндоваскулярного методов лечения по уменьшению толщины МЖП [3, 53]

Comparison of surgical and endovascular treatment methods in terms of reducing septal thickness [3, 53]

Миэктомия	Спиртовая аблация
Периоперационная летальность	
Выше	Ниже
Осложнения операции	
Выше риск развития дефекта межжелудочковой перегородки	Выше риск развития атриовентрикулярной блокады (у 7–20% пациентов), требующей имплантации постоянного электрокардиостимулятора
Выше частота постоперационных кровотечений (ОР 0,18, 95% ДИ 0,11–0,32, $p < 0,0001$)	Выше резидуальный градиент на ВОЛЖ
Выше риск необходимости применения внутриаортального баллонного контрпульсатора	Выше вероятность необходимости повторного вмешательства (7–20% пациентов)
Ограничения операции	
Хотя риск дефекта межжелудочковой перегородки после септальной миэктомии в целом невысок, он может быть повышен у пациентов с умеренной гипертрофией МЖП (толщина ≤16 мм)	Может быть менее эффективна у пациентов с очень выраженной ГЛЖ (≥30 мм)
Общая средняя скорректированная стоимость лечения и средняя продолжительность госпитализации	
Выше	Ниже

У пациентов детского возраста обструкция ВОЛЖ часто требует выполнения повторной миэктомии. Это может быть обусловлено разными причинами: недостаточное удаление миокарда при первичной операции, среднежелудочковый компонент обструкции, аномалия папиллярных мышц и послеоперационное ремоделирование ЛЖ, в том числе повторный рост септального миокарда. А.Г. Осиев и соавт. описали случай успешного выполнения спиртовой септальной аблации у пациента 6 лет [52].

В табл. 3 представлено сравнение хирургического и эндоваскулярного методов лечения по уменьшению толщины МЖП [3, 53].

ГКМП со среднежелудочковой гипертрофией

Среднежелудочковая гипертрофия – это область гипертрофии МЖП, располагающаяся от хорд митрального клапана до области перегородки, расположенной напротив головок папиллярных мышц [43].

Изолированная среднежелудочковая гипертрофия наблюдается менее чем у 10% пациентов с обструктивной ГКМП. Она может проявляться теми же симптомами, что и при субаортальной обструкции ВОЛЖ [54–56].

Около 25% этих пациентов имеют аневризму верхушки ЛЖ, и у некоторых из них в этой аневризме образуется тромб [3, 57].

Медикаментозное лечение пациентов с ГКМП со среднежелудочковой гипертрофией

Основные лекарственные препараты, применяемые в таких случаях (ББ, БКК и дизопирамид), направлены на снижение сократительной функции ЛЖ и увеличение времени его наполнения кровью [58]. Эти препараты способствуют уменьшению градиента давления в средней части желудочка и улучшению диастолической функции у пациентов с ГКМП со среднежелудочковой обструкцией [57, 59].

Два недавно опубликованных исследования на примере анализа трех клинических случаев продемонстрировали положительное клинико-морфологическое воздействие мавакамтена (ИСМ) в дозировке 5–10 мг при лечении пациентов с ГКМП и среднежелудочковой обструкцией. За период наблюдения 16–24 недели отмечалось уменьшение выраженности симптомов, значительное снижение пикового среднежелудочкового градиента – с 50–77 до 8–11 мм рт. ст. и уровня N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в 5–7 раз [60, 61]. Кроме того, определялось обратное ремоделирование ЛЖ за счет увеличения его полости, уменьшение толщины МЖП и размеров левого предсердия, а также улучшение диастолической функции ЛЖ при сохранении его систолической функции [60].

В редких случаях в аневризме обнаруживаются тромбы, которые следует лечить длительной пероральной антикоагулянтной терапией [57].

Хирургическое лечение пациентов с ГКМП со среднежелудочковой гипертрофией

Для пациентов, у которых симптомы не удается контролировать с помощью лекарств, выбор методов лечения более ограничен, чем при ГКМП с гипертрофией базального отдела.

Недавно проведенное российское исследование показало, что расширенная септальная миэктомия в сочетании с вмешательствами на подклапанных структурах позволяет устранить обструкцию в среднем и базальном отделах ЛЖ и увеличить его объем [62]. При проведении миэктомии пациентам с обструктивной ГКМП с субаортальной гипертрофией, распространяющейся на средний отдел ЛЖ, крайне важно тщательно контролировать объем удаляемой

ткани МЖП. Чреспищеводная ЭхоКГ используется для визуализации анатомических ориентиров в ЛЖ. У пациентов с выраженной гипертрофией базальной части МЖП выполнение миэктомии через субаортальный доступ представляет собой технически сложную задачу. При распространении обструкции в среднюю зону, как правило, начинают с трансаортальной миэктомии, удаляя мышцу МЖП максимально близко к верхушке сердца [43].

При изолированной среднежелудочковой гипертрофии миэктомия с трансапикальным доступом является предпочтительным методом хирургического лечения. Трансапикальный доступ позволяет получить широкий обзор и доступ к МЖП и папиллярным мышцам [54].

Принято считать, что при отсутствии обструкции ВОЛЖ спиртовая септальная аблация при ГКМП нецелесообразна. Однако некоторые клинические разборы демонстрируют, что она может быть полезна для облегчения симптомов и снижения внутрижелудочковых градиентов у пациентов с симптомной среднежелудочковой обструкцией [63, 64].

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что электрокардиостимуляция может уменьшить обструкцию и облегчить симптомы у пациентов со среднежелудочковой обструкцией [65, 66]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включившее 17 пациентов со среднежелудочковой обструкцией, средним функциональным классом по NYHA III, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, показало, что персонализированный подбор параметров стимуляции позволяет уменьшить обструкцию и повысить толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с выраженными симптомами среднежелудочковой обструкции. Градиент давления, составлявший до стимуляции 80 ± 29 мм рт. ст., снизился до 31 ± 21 мм рт. ст. при стимуляции в оптимальной точке, то есть на 60% ($p < 0,0001$). Персонализированная настройка параметров электрокардиостимуляции улучшила результаты теста 6-минутной ходьбы (328,5 ± 99,9 м против 285,8 ± 105,5; $p = 0,018$) [58].

Апикальная форма ГКМП

Апикальная гипертрофия с облитерацией полости верхушки ЛЖ ограничена верхушкой и дистальной частью МЖП [43].

Морфологически апикальную ГКМП подразделяют на три типа:

– изолированная – характеризуется гипертрофией, ограниченной верхушкой сердца;
– смешанная – проявляется как апикальной, так и септальной гипертрофией, при этом максимальная толщина миокарда наблюдается в области верхушки;
– относительная – предположительно является ранним фенотипом апикальной ГКМП [67].

В большинстве случаев апикальная ГКМП протекает бессимптомно [68] и имеет благоприятный прогноз [69, 70].

Однако обширная гипертрофия в этой области может уменьшить конечно-диастолический объем ЛЖ, что способствует развитию диастолической сердечной недостаточности [71].

Медикаментозное лечение пациентов с ГКМП с апикальной гипертрофией

При апикальной ГКМП лечение начинают с ББ, которые часто назначают в том числе для уменьшения количества эпизодов неустойчивой желудочковой аритмии. Преимущества использования ББ включают:

– уменьшение частоты сердечных сокращений во время физической нагрузки;
– улучшение диастолической функции сердца;
– облегчение симптомов, таких как боль в груди и одышка, за счет снижения потребности миокарда в кислороде;
– снижение градиента давления в средней части желудочка при наличии сопутствующей среднежелудочковой обструкции [68].

Благоприятные эффекты верапамила и дилтиазема обусловлены их отрицательным инотропным и хронотропным механизмом действия, приводящим к уменьшению боли в груди, увеличению времени наполнения ЛЖ в диастолу и улучшению перфузии миокарда [72].

Петлевые и тиазидные диуретики в низких дозах могут использоваться для уменьшения одышки и объемной перегрузки у пациентов с апикальной ГКМП [68].

Для замедления прогрессирования гипертрофии и фиброза миокарда, облегчения симптомов и снижения смертности назначаются ингибиторы РААС [21].

У пациентов с симптоматической необструктивной ГКМП применение мавакамтена приводило к значительному снижению уровня NT-proBNP, причем эффект зависел от дозы препарата. Однако мавакамтен не оказал существенного влияния на облегчение симптомов или улучшение физической выносливости [73].

Хирургическое лечение пациентов с ГКМП с апикальной гипертрофией

Трансапикальная миэктомия, направленная на увеличение объема полости левого желудочка, эффективна в улучшении диастолической функции, уменьшении симптомов и в конечном итоге предотвращении или отсрочке необходимости трансплантации сердца у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне апикальной ГКМП [71, 74, 75].

ГКМП с гипертрофией всей МЖП

Хотя такой вариант встречается нечасто, у пациентов с обструктивной ГКМП иногда наблюдается гипертрофия, которая распространяется на все три зоны МЖП [43].

Было доказано, что этот вид ГКМП имеет неблагоприятный хирургический прогноз. В 2018 году было опубликовано исследование, в котором 469 пациентам с обструктивной ГКМП (248 пациентов имели гипертрофию базального отдела, 141 – гипертрофию всей МЖП, 80 – диффузную ГЛЖ) была проведена хирургическая миэктомия. Время наблюдения составило 2,5 ± 1,4 года. В динамике после миэктомии у пациентов с гипертрофией базального отдела определялась меньшая толщина МЖП, меньшая масса ЛЖ и меньшее накопление гадолиния по МРТ. Кроме того, выживаемость после миэктомии была выше у этой группы пациентов. Пациенты с гипертрофией всей МЖП и диффузной ГЛЖ показали худшую выживаемость после хирургической миэктомии [14].

Доклиническая ГКМП

Особую группу среди пациентов с ГКМП составляют генотип-положительные, фенотип-отрицательные пациенты, которых также называют пациентами с «доклинической» ГКМП [31, 76, 77].

У этих пациентов структура и размеры ЛЖ обычно не изменены. Тем не менее у них наблюдаются аномалии строения митрального клапана по сравнению со здоровыми людьми: ПСМК у них длиннее (17,1 ± 0,4 мм/м^2 против 16 ± 0,4, p = 0,006), ЗСМК – толще (1,79 ± 0,008 см против 1,62 ± 0,007, p = 0,06), а расстояние между папиллярными мышцами – меньше (31,1 ± 0,7 мм против 34,2 ± 0,9, p = 0,007). Распространенность SAM также значительно повышена при «доклинической» ГКМП (15,2% против 1,6%, p = 0,006). Эти изменения более выражены при ГКМП с явным фенотипом и наличием генетических маркеров. Поэтому ранняя диагностика и проведение комплексной визуализации имеют решающее значение для своевременного выявления этих пациентов, правильной оценки риска и выбора тактики лечения [78].

ПРОФИЛАКТИКА ВСС У ПАЦИЕНТОВ В ГКМП

Несмотря на современные методы лечения, внезапная сердечная смерть (ВСС) остается серьезной угрозой для пациентов с ГКМП. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (КВД) является эффективным средством первичной и вторичной профилактики ВСС у этой группы пациентов [3, 4].

Вторичная профилактика ВСС предполагает имплантацию КВД пациентам, перенесшим остановку сердца, обусловленную желудочковой тахикардией (ЖТ) или фибрилляцией желудочков, либо имеющим в анамнезе эпизоды устойчивой гемодинамически значимой ЖТ [3].

Имплантация КВД для первичной профилактики ВСС рекомендуется пациентам с ГКМП, имеющим ≥1 основного фактора риска ВСС [4] и расчетный 5-летний риск ВСС ≥4% (IIb) – ≥6% (IIa) по шкале HCM Risk-SCD [3].

Рекомендации американских и европейских кардиологических сообществ по определению факторов риска ВСС у пациентов с ГКМП демонстрируют общие черты, но также включают и определенные различия (табл. 4 и 5) [3, 4].

Таблица 4

Факторы риска ВСС у пациентов с ГКМП по данным американского общества кардиологов [4]

Risk factors for sudden cardiac death (SCD) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) according to the American Heart Association [4]

Факторы риска ВСС	Описание
Семейный анамнез ВСС, связанной с ГКМП	Семейный анамнез ВСС, предположительно или достоверно вызванной ГКМП, у ≥1 родственника первой или иной близкой степени родства в возрасте ≤50 лет
Массивная ГЛЖ	Максимальная толщина стенки ≥28–30 мм в любом сегменте по данным ЭхоКГ или МРТ сердца
Необъяснимые синкопальные состояния	≥1 необъяснимый эпизод острой транзиторной потери сознания не нейрогенной (вазовагальной) этиологии, особенно если эпизоды произошли в течение последних 6 месяцев
Неустойчивая ЖТ	Значимым маркером риска являются частые (≥3), продолжительные (≥10 ударов) эпизоды ЖТ с высокой частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) (≥200 ударов в минуту), определяемые по данным холтеровского мониторирования
Систолическая дисфункция ЛЖ	Фракция выброса <50% по данным ЭхоКГ или МРТ сердца
Апикальная аневризма ЛЖ	Вне зависимости от размеров аневризмы
Обширное позднее гадолиниевое усиление	Диффузное и обширное позднее гадолиниевое усиление по данным МРТ сердца, представляющее собой фиброз миокарда, охватывающее ≥15% массы ЛЖ

Таблица 5

Факторы риска ВСС у пациентов с ГКМП по данным европейского общества кардиологов [3]

Risk factors for sudden cardiac death (SCD) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) according to the European Society of Cardiology [3]

Факторы риска ВСС	Описание
Семейный анамнез ВСС, связанной с ГКМП	Внезапная смерть родственника первой линии родства в возрасте до 40 лет, вне зависимости от наличия или отсутствия диагностированной ГКМП Внезапная смерть родственника первой линии родства в любом возрасте при установленном диагнозе ГКМП
Массивная ГЛЖ	Максимальная толщина ЛЖ ≥30–35 мм по данным ЭхоКГ
Синкопе	Необъяснимые не нейрогенные обмороки, особенно произошедшие в течение последних 6 месяцев до обследования
Неустойчивая ЖТ	Последовательная серия из ≥3 желудочковых сокращений с частотой ≥120 ударов в минуту, продолжительностью <30 секунд вне зависимости от количества и продолжительности эпизодов ЖТ за сутки, а также ЧЖС в пароксизме. Возникновение неустойчивой ЖТ во время или сразу после физической нагрузки может указывать на повышенный риск развития ВСС
Возраст	Риск ВСС выше у более молодых пациентов. У более молодых пациентов такие факторы риска, как неустойчивая желудочковая тахикардия, выраженная ГЛЖ и необъяснимые обмороки, обладают более выраженным негативным прогностическим значением
Расширение левого предсердия	При этом данных о связи между ВСС и конкретными параметрами, такими как площадь или объем левого предсердия, в настоящее время недостаточно
Обструкция ВОЛЖ	При этом прогностическая значимость провоцируемой обструкции ВОЛЖ и эффективность различных методов лечения (консервативного и инвазивного) в предотвращении ВСС остаются не до конца изученными

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия лечения ГКМП должна быть строго персонализированной и учитывать не только гемодинамические параметры, но и анатомические особенности. Классификация ГКМП на основе наличия или отсутствия обструкции ВОЛЖ, а также локализации гипертрофии МЖП диктуют выбор оптимальной стратегии ведения пациентов.

Медикаментозная терапия, хирургическая миэктомия или спиртовая септальная абляция являются основными методами лечения обструктивной ГКМП, в то время как при необструктивной форме акцент делается на контроле симптомов и профилактике осложнений.

Учитывая риск ВСС, особое внимание следует уделять своевременной имплантации КВД пациентам с высоким риском.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P et al.* Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan; 29 (2): 270–276. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
2. *Firth J.* Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Med (Lond)*. 2019 Jan; 19 (1): 61–63. doi: 10.7861/clinmedicine.19-1-61.
3. *Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1; 44 (37): 3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
4. *Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM et al.* 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jun 4; 149 (23): e1239–e1311. doi: 10.1161/CIR.0000000000001250.
5. *Antunes M de O, Scudeler TL.* Hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Mar 25; 27: 100503. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100503.
6. *Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, Li W, DeNofrio D*. Survival after cardiac transplantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010 Sep; 3 (5): 574–579. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.922872.
7. *Rowin EJ, Maron BJ, Abt P, Kiernan MS, Vest A, Costantino F et al*. Impact of Advanced Therapies for Improving Survival to Heart Transplant in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018 Apr 15; 121 (8): 986–996. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.044.
8. *Wang Y, Jia H, Song J.* Accurate Classification of Nonischemic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2023 Oct; 25 (10): 1299–1317. doi: 10.1007/s11886-023-01944-0.

9. *Sherrid MV, Massera D*. Risk Stratification and Hypertrophic Cardiomyopathy Subtypes. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov 12; 74 (19): 2346–2349. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.020.
10. *Glavaški M, Preveden A, Jakovljević Đ, Filipović N, Velicki L*. Subtypes and Mechanisms of Hypertrophic Cardiomyopathy Proposed by Machine Learning Algorithms. *Life (Basel)*. 2022 Oct 9; 12 (10): 1566. doi: 10.3390/life12101566.
11. *Syed IS, Ommen SR, Breen JF, Tajik AJ*. Hypertrophic cardiomyopathy: identification of morphological subtypes by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 May; 1 (3): 377–379. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.02.008.
12. *Helmy SM, Maauof GF, Shaaban AA, Elmaghraby AM, Anilkumar S, Shawky AHH et al*. Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Hypertrophy Patterns, and Their Clinical and ECG Findings in a Hospital at Qatar. *Heart Views*. 2011 Oct; 12 (4): 143–149. doi: 10.4103/1995-705X.90900.
13. *Said SM, Schaff HV*. Surgical treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 25 (4): 300–309. doi: 10.1053/j.semtcvs.2014.01.001.
14. *Tang B, Song Y, Cui H, Ji K, Yu Q, Zhu C et al*. Prognosis of adult obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients with different morphological types after surgical myectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Aug 1; 54 (2): 310–317. doi: 10.1093/ejcts/ezy037.
15. *Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT et al*. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006 Nov 21; 114 (21): 2232–2239. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644682.
16. *Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA*. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Jun; 4 (6): 704–709. doi: 10.1016/j.jcin.2011.02.014.
17. *Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B et al*. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 29; 67 (12): 1399–1409. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.023.
18. *Maron BJ, Maron MS*. Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Overlooked But Not Forgotten. *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar; 91 (3): 277–278. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.004.
19. *Hebl VB, Miranda WR, Ong KC, Hodge DO, Bos JM, Gentile F et al*. The Natural History of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar; 91 (3): 279–287. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.002.
20. *Maron BJ, Maron MS*. The Remarkable 50 Years of Imaging in HCM and How it Has Changed Diagnosis and Management: From M-Mode Echocardiography to CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul; 9 (7): 858–872. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.05.003.
21. *Shimada YJ, Passeri JJ, Baggish AL, O'Callaghan C, Lowry PA, Yannekis G et al*. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013 Dec; 1 (6): 480–487. doi: 10.1016/j.jchf.2013.09.001.
22. *Rowin EJ, Maron BJ, Kiernan MS, Casey SA, Feldman DS, Hryniewicz KM et al.* Advanced heart failure with preserved systolic function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: under-recognized subset of candidates for heart transplant. *Circ Heart Fail*. 2014 Nov; 7 (6): 967–975. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001435.
23. *Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, Rossi A, Arretini A, Chiriatti C et al*. Clinical Spectrum, Therapeutic Options, and Outcome of Advanced Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2015 Nov; 8 (6): 1014–1021. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001843.
24. *Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS*. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014 July 8; 64 (1): 83–99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.
25. *Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS*. How Hypertrophic Cardiomyopathy Became a Contemporary Treatable Genetic Disease With Low Mortality: Shaped by 50 Years of Clinical Research and Practice. *JAMA Cardiol*. 2016 Apr 1; 1 (1): 98–105. doi: 10.1001/jamacardio.2015.0354.
26. *Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS, Braunwald E*. Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Out of the Shadows: Known from the Beginning but Largely Ignored … Until Now. *Am J Med*. 2017 Feb; 130 (2): 119–123. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.015.
27. *Guigui SA, Torres C, Escolar E, Mihos CG*. Systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2022 Jun; 14 (6): 2309–2325. doi: 10.21037/jtd-22-182.
28. *Pollick C, Rakowski H, Wigle ED*. Muscular subaortic stenosis: the quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation*. 1984 Jan; 69 (1): 43–49. doi: 10.1161/01.cir.69.1.43.
29. *Dal-Bianco JP, Levine RA*. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin*. 2013 May; 31 (2): 151–164. doi: 10.1016/j.ccl.2013.03.001.
30. *Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H*. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jul; 20 (1): 42–52. doi: 10.1016/0735-1097(92)90135-a.
31. *Maron MS, Olivotto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR et al.* Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011 Jul 5; 124 (1): 40–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985812.
32. *Sherrid MV, Chu CK, Delia E, Mogtader A, Dwyer EM*. An echocardiographic study of the fluid mechanics of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll*

Cardiol. 1993 Sep; 22 (3): 816–825. doi: 10.1016/0735-1097(93)90196-8.

33. *Hwang HJ, Choi EY, Kwan J, Kim SA, Shim CY, Ha JW et al*. Dynamic change of mitral apparatus as potential cause of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Jan; 12 (1): 19–25. doi: 10.1093/ejechocard/jeq092.
34. *Schwammenthal E, Nakatani S, He S, Hopmeyer J, Sagie A, Weyman AE et al.* Mechanism of mitral regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy: mismatch of posterior to anterior leaflet length and mobility. *Circulation*. 1998 Sep 1; 98 (9): 856–865. doi: 10.1161/01.cir.98.9.856.
35. *Yeo TC, Miller FA, Oh JK, Schaff HV, Weissler AM, Seward JB*. Hypertrophic cardiomyopathy with obstruction: important diagnostic clue provided by the direction of the mitral regurgitation jet. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998 Jan; 11 (1): 61–65. doi: 10.1016/s0894-7317(98)70121-x.
36. *Hang D, Schaff HV, Nishimura RA, Lahr BD, Abel MD, Dearani JA et al*. Accuracy of Jet Direction on Doppler Echocardiography in Identifying the Etiology of Mitral Regurgitation in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Mar; 32 (3): 333–340. doi: 10.1016/j.echo.2018.10.011.
37. *Jiang L, Levine RA, King ME, Weyman AE*. An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observations. *Am Heart J*. 1987 Mar; 113 (3): 633–644. doi: 10.1016/0002-8703(87)90701-0.
38. *Ro R, Halpern D, Sahn DJ, Homel P, Arabadjian M, Lopresto C et al*. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov 11; 64 (19): 1984–1995. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.090.
39. *Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR et al.* Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008 Mar 1; 101 (5): 668–673. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.10.032.
40. *Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, Popovic ZV, Smedira NG, Schoenhagen P et al*. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008 Oct; 94 (10): 1295–1301. doi: 10.1136/hrt.2007.118018.
41. *Lentz Carvalho J, Schaff HV, Morris CS, Nishimura RA, Ommen SR, Maleszewski JJ et al*. Anomalous papillary muscles-Implications in the surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Jan; 163 (1): 83–89.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.007.
42. *Lefebvre XP, He S, Levine RA, Yoganathan AP*. Systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: an *in vitro* pulsatile flow study. *J Heart Valve Dis*. 1995 Jul; 4 (4): 422–438.
43. *Robich MP, Schaff HV, Ortoleva J, Patlolla SH, Zaky MH, Cobey FC et al*. Understanding septal morphology in hypertrophic cardiomyopathy-implications for the surgeon. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023 Aug; 166 (2): 514–518. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.09.059.
44. *Awad K, Pereyra Pietri M, Farina JM, Pathangey G, Abbas MT, Scalia IG et al*. Efficacy of Pharmacological Therapies in Reducing Outflow Tract Obstruction in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2025 Aug 12; 11 (5): 469–482. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaf036.
45. *Кожанов РС, Егунов ОА, Янулевич ОС, Соколов АА, Кривощеков ЕВ.* Непосредственные результаты трансаортальной расширенной септальной миэктомии у детей с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2023; 11 (2): 93–100. *Kozhanov RS, Egunov OA, Yanulevich OS, Sokolov AA, Krivoshchekov EV*. Immediate results of transaortic extended septal myectomy in children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11 (2): 93–100. https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-2-93-100. (in Russ).
46. *Землянников ИД, Царегородцев АВ, Нгуен ХН, Ферзалиева ЗР, Дрождина АА*. Трансмитральная миэктомия и протезирование митрального клапана из мини-доступа при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023; 25 (2): 112–116. *Zemlyannikov ID, Tsaregorodtsev AV, Nguyen HN, Ferzalieva ZR, Drozhdina AA*. Mini-invasive transmitral myectomy and mitral valve replacement in obstructive hypertrophic cardiomyopathy case. *Extreme Medicine*. 2023; 25 (2): 112–116. https://doi.org/10.47183/mes.2023.012.
47. *Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB et al.* Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation*. 1975 Jul; 52 (1): 88–102. doi: 10.1161/01.cir.52.1.88.
48. *Nguyen A, Schaff HV*. Transaortic Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017 Dec 1; 22 (4): 200–215. doi: 10.1053/j.optechstcvs.2018.06.001.
49. *Джорджикия РК, Володюхин МЮ, Сафарова ДФ, Хайруллин РН, Велиева ЛМ*. Сравнительная оценка методов хирургического лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2020; 8 (3): 51–58. *Dzhordzhikiia RK, Volodiukhin MYu, Safarova DF, Khayrullin RN, Velieva LM*. Comparative assessment of different surgical treatment methods in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2020; 8 (3): 51–58. https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-3-51-58. (in Russ.).
50. *Дземешкевич СЛ, Мотрева АП, Корж ДА, Мартьянова ЮБ, Садекова МА, Балашова МС, Заклязьминская ЕВ*. Гипертрофическая кардиомиопатия: септальная миэктомия и алкогольная абляция должны быть персонализированы. *Клиническая и экспери-*

ментальная хирургия. 2025; 13 (1): 105–111. *Dzemeshkevich SL, Motreva AP, Korzh DA, Martyanova YuB, Sadekova MA, Balashova MS, Zaklyazminskaya EV*. Hypertrophic cardiomyopathy: septal myectomy and alcohol ablation should be personalized. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2025; 13 (1): 105–111. https://doi.org/10.33029/2308-1198-2025-13-1-105-111. (in Russ.).

51. *Sigwart U*. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995 Jul 22; 346 (8969): 211–214. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91267-3.
52. *Григорьевич ОА, Павловна МС, Юрьевна МО, Иванович КЕ, Бирюков АВ, Зубарев ДД, Малетина ИВ*. Клинический пример успешного выполнения транскоронарной септальной аблации у пациента детского возраста с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010; (1): 81–83. *Grigorievich OA, Pavlovna MS, Yuryevna MO, Ivanovich KE, Biryukov AV, Zubarev DD, Maletina IV*. A clinical case of successful transcoronary septal ablation in a pediatric patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*. 2010; (1): 81–83. https://sciup.org/142140323.
53. *Ullah W, Warner E, Khandait H, Sachdeva S, Abdalla AS, Shafique M et al*. Septal Myectomy or Alcohol Ablation for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Inpatient Sample (NIS) Database Analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2023 May; 50: 54–58. doi: 10.1016/j.carrev.2023.01.013.
54. *Sun D, Schaff HV, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, Ommen SR*. Transapical Septal Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy With Midventricular Obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2021 Mar; 111 (3): 836–844. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.182.
55. *Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA et al*. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2013 Aug; 96 (2): 564–570. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.073.
56. *Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S et al*. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 7; 57 (23): 2346–2355. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.033.
57. *Minami Y, Hagiwara N*. Pharmacological Strategies for Midventricular Obstruction in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Intern Med*. 2019 Feb 15; 58 (4): 463–464. doi: 10.2169/internalmedicine.1668-18.
58. *Malcolmson JW, Hughes RK, Husselbury T, Khan K, Learoyd AE, Lees M et al.* Distal Ventricular Pacing for Drug-Refractory Mid-Cavity Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Personalized Pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2024 Jul; 17 (7): e012570. doi: 10.1161/CIRCEP.123.012570.
59. *Hamada M, Shigematsu Y, Inaba S, Aono J, Ikeda S, Watanabe K et al.* Antiarrhythmic drug cibenzoline attenuates left ventricular pressure gradient and improves transmitral Doppler flow pattern in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy caused by midventricular obstruction. *Circ J*. 2005 Aug; 69 (8): 940–945. doi: 10.1253/circj.69.940.
60. *Nazziconi M, Signore G, Capodaglio I, Patani F, Benedetti M, Brugiatelli L et al.* Mavacamten, a real game changer in a case of hypertrophic cardiomyopathy with both midventricular and left ventricular outflow tract obstruction. *European Heart Journal Supplements*. 2025 May 1; 27 (Supplement_5): suaf076.217. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suaf076.217.
61. *Rella V, Muraru D, Crotti L*. Efficacy of mavacamten in patients with hypertrophic cardiomyopathy and midventricular obstruction: case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2025 May 8; 9 (5): ytaf229. doi: 10.1093/ehjcr/ytaf229.
62. *Зайнетдинов МР, Джорджикия РК, Мухарямов МН*. Хирургическое лечение среднежелудочковой формы обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2024; 12 (1): 15–22. *Zainetdinov MR, Dzhordzhikiya RK, Mukharyamov MN*. Surgical treatment of the midventricular form of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2024; 12 (1): 15–22. https://doi.org/10.33029/2308-1198-2024-12-1-15-22. (in Russ.).
63. *Tengiz I, Ercan E, Alioglu E, Turk UO*. Percutaneous septal ablation for left mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006 Apr 10; 6: 15. doi: 10.1186/1471-2261-6-15.
64. *Sato R, Satoh T, Iguchi K, Suwa K, Maekawa Y*. Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy With Midventricular Obstruction and Papillary Muscle Abnormalities. *JACC Case Rep*. 2025 Apr 16; 30 (8): 103183. doi: 10.1016/j.jaccas.2024.103183.
65. *Shah A, Duncan K, Winson G, Chaudhry FA, Sherrid MV*. Severe symptoms in mid and apical hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2009 Sep; 26 (8): 922–933. doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.00905.x.
66. *Begley D, Mohiddin S, Fananapazir L*. Dual chamber pacemaker therapy for mid-cavity obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001 Nov; 24 (11): 1639–1644. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.01639.x.
67. *Hughes RK, Knott KD, Malcolmson J, Augusto JB, Mohiddin SA, Kellman P et al.* Apical Hypertrophic Cardiomyopathy: The Variant Less Known. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 3; 9 (5): e015294. doi: 10.1161/JAHA.119.015294.
68. *Li J, Fang J, Liu Y, Wei X*. Apical hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and management. *Clin Res Cardiol*. 2024 May; 113 (5): 680–693. doi: 10.1007/s00392-023-02328-8.
69. *Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, Rakowski P, Parker TG, Wigle ED et al*. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 20; 39 (4): 638–645. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01778-8.

70. *Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hoshikawa E, Hayato K et al*. Clinical profiles of hypertrophic cardiomyopathy with apical phenotype – comparison of pure-apical form and distal-dominant form. *Circ J*. 2009 Dec; 73 (12): 2330–2336. doi: 10.1253/circj.cj-09-0438.
71. *Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, King KS et al*. Apical myectomy for patients with hypertrophic cardiomyopathy and advanced heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Jan; 159 (1): 145–152. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.088.
72. *Maron BJ*. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16; 379 (7): 655–668. doi: 10.1056/NEJMra1710575.
73. *Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, Bhattacharya M, Choudhury L, Edelberg JM et al.* Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 2; 75 (21): 2649–2660. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.064.
74. *Schaff HV, Brown ML, Dearani JA, Abel MD, Ommen SR, Sorajja P et al*. Apical myectomy: a new surgical technique for management of severely symptomatic patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Mar; 139 (3): 634–640. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.079.
75. *Афанасьев АВ, Богачев-Прокофьев АВ, Кирилова ВС, Волкова ИИ, Кашапов РИ, Шаяхметова СВ и др*. Трансапикальная миэктомия как альтернатива трансплантации сердца у пациента с апикальной гипертрофической кардиомиопатией. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2024; 12 (1): 127–134. *Afanasyev AV, Bogachev-Prokophiev AV, Kirilova VS, Volkova II, Kashapov RI, Shajahmetova SV et al*. Transapical myectomy as an alternative to heart transplantation in patient with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2024; 12 (1): 127–134. https://doi.org/10.33029/2308-1198-2024-12-1-127-134. (in Russ.).
76. *Peyrou J, Réant P, Reynaud A, Cornolle C, Dijos M, Rooryck-Thambo C et al.* Morphological and functional abnormalities pattern in hypertrophy-free HCM mutation carriers detected with echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep; 32 (9): 1379–1389. doi: 10.1007/s10554-016-0929-6.
77. *Captur G, Lopes LR, Mohun TJ, Patel V, Li C, Bassett P et al*. Prediction of sarcomere mutations in subclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Nov; 7 (6): 863–871. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002411.
78. *Groarke JD, Galazka PZ, Cirino AL, Lakdawala NK, Thune JJ, Bundgaard H et al.* Intrinsic mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers. Eur *Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct 1; 19 (10): 1109–1116. doi: 10.1093/ehjci/jey095.

Статья поступила в редакцию 6.09.2025 г.
The article was submitted to the journal on 6.09.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-98-108

АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

М.Л. Гордеев, Г.В. Николаев, С.С. Степанов, В.К. Гребенник, А.М. Осадчий, Д.В. Бендов, П.А. Федотов, А.Б. Иванова, Н.Е. Морозов, М.А. Симоненко, М.А. Карпенко

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

Цель: оценить первый опыт проведения симультанных трансплантаций сердца (ТС) с аортокоронарным шунтированием (АКШ), выполненных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов 196 ТС, выполненных с 01.01.2016 г. по 01.01.2025 г. Исследование включало 2 группы: 16 ТС + АКШ (1-я) и 180 ТС по стандартной методике (2-я). Оценку проводили по следующим критериям: длительность операции, длительность ишемии трансплантата, время искусственного кровообращения (ИК), длительность применения инотропной поддержки, сроки пребывания в реанимационном отделении, 30-дневная летальность, годичная выживаемость. **Результаты.** Длительность операции оказалась выше в 1-й группе – 312 (286–415); 2020; 1130 мин – по сравнению со 2-й группой – 268 (225–320); 150; 2150 мин (p = 0,007). Также в 1-й группе наблюдали достоверное увеличение времени ишемии трансплантата и длительности ИК по сравнению со 2-й группой. В 1-й группе среднее время ишемии составило 156 (146–180); 120; 240 мин, во 2-й группе – 140 (120–160); 40; 240 мин (p = 0,021). Длительность использования ИК составила: в 1-й группе – 159 (133–180); 101; 214 мин, во 2-й – 128 (101–162); 71; 350 мин (p = 0,015). Несмотря на более сложный характер вмешательства в 1-й группе, статистически значимого различия в длительности инотропной поддержки и периода пребывания в реанимационном отделении в группах выявлено не было. 30-дневная летальность имела тенденцию к увеличению в 1-й группе по сравнению со 2-й группой и составила 18,7 и 7,8% соответственно, хотя достоверного различия в группах получено не было (p = 0,136). Через год после ТС выживаемость в группах не отличалась. **Заключение.** Симультанные операции ТС и АКШ связаны с более длительным периодом проведения вмешательства, большим временем ишемии трансплантата и ИК по сравнению со стандартными ТС, однако по длительности инотропной поддержки и раннего послеоперационного периода операции не отличаются. Симультанные операции ТС и АКШ технически выполнимы, при этом 30-дневная летальность и годичная выживаемость не отличаются от стандартных ТС. Использование потенциальных доноров сердца с исходной коронарной патологией позволит расширить критерии отбора донорского сердца, а значит, увеличить число выполняемых ТС.

Ключевые слова: симультанные трансплантации сердца, аортокоронарное шунтирование, доноры сердца с расширенными критериями, стенозы коронарных артерий, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий.

DONOR HEART CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

M.L. Gordeev, G.V. Nikolaev, S.S. Stepanov, V.K. Grebennik, A.M. Osadchy, D.V. Bendov, P.A. Fedotov, A.B. Ivanova, N.E. Morozov, M.A. Simonenko, M.A. Karpenko

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

Objective: to evaluate the initial experience of performing simultaneous heart transplant (HT) with coronary artery bypass grafting (CABG) at Almazov National Medical Research Centre in St. Petersburg. **Materials and methods.** Outcomes of 196 HT performed between January 1, 2016, and January 1, 2025, were analyzed. Patients were divided into two groups: 16 recipients who underwent combined HT + CABG (Group 1) and 180 recipients who underwent standard HT (Group 2). The groups were compared using the following parameters: duration of surgery, graft ischemic time, duration of cardiopulmonary bypass (CPB), duration of inotropic therapy, length of stay in the intensive care unit (ICU), 30-day mortality, and one-year survival. **Results.** The operative time was

Для корреспонденции: Николаев Герман Викторович. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (921) 096-26-63. E-mail: g_nikolaev@list.ru

Corresponding author: German Nikolaev. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (921) 096-26-63. E-mail: g_nikolaev@list.ru

longer in Group 1, at 312 (286–415); 2020; 1130 min, compared with Group 2, at 268 (225–320); 150; 2150 min (p = 0.007). Group 1 also demonstrated a significant increase in graft ischemic time and CPB duration compared to group 2. Median graft ischemic time in Group 1 was 156 (146–180); 120, 240 min, versus 140 (120–160); 40, 240 min in Group 2 (p = 0.021). CPB duration was 159 (133–180); 101, 214 min in Group 1 and 128 (101–162); 71–350 min in Group 2 (p = 0.015). Despite the more complex nature of the intervention in Group 1, no statistically significant differences were observed between the groups in the duration of inotropic therapy or length of stay in the ICU. Although the 30-day mortality rate was higher in Group 1 than in Group 2 (18.7% *vs*. 7.8%), this difference did not reach statistical significance (p = 0.136). One-year survival rates were comparable between the two groups. **Conclusion.** Simultaneous HT and CABG procedures are associated with longer operative time, prolonged graft ischemia, and longer CPB duration compared with standard HT. However, no differences were observed in the duration of inotropic therapy or early postoperative period. Combined HT and CABG procedures are technically feasible, with 30-day mortality and one-year survival rates comparable to those of standard HT. The use of donor hearts with underlying coronary artery pathology may expand donor selection criteria and increase the number of HT procedures performed.

Keywords: simultaneous heart transplantation, coronary artery bypass grafting, expanded-criteria heart donors, coronary artery stenosis, transplant coronary artery disease, donor-transmitted coronary atherosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс за прошедшие 10 лет в области применения механических систем поддержки кровообращения, трансплантация сердца (ТС) остается единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кроме того, использование таких систем в качестве моста к ТС связано с высокой летальностью. Так, по данным исследования J.C. Cleveland Jr. et al. [1], 35% пациентов, находившихся на вспомогательной поддержке кровообращения, умерли, не дождавшись ТС. Опыт ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ также продемонстрировал высокую смертность среди пациентов на экстракорпоральной мембранной оксигенации перед ТС, достигавшую более 40%.

Известно, что главной проблемой трансплантаций остается нехватка донорских органов. В период пандемии COVID-19 ситуация еще более усугубилась. В международном исследовании 2021 г. по трансплантационной активности во время COVID-19 отмечено выраженное уменьшение количества проводимых трансплантаций органов в мире ввиду общего снижения числа посмертных доноров. В отдельных странах был выявлен спад проводимых ТС до 88%, трансплантации легких – до 85%, трансплантации почек – до 69% [2]. Вспышки COVID-19 периодически возникают в странах и по настоящее время.

Вместе с тем среди доноров сердца в последнее время отмечено повышение среднего возраста до 70 лет, и как следствие, увеличение распространенности коронарной патологии, которая может выявляться у 58% всех обследуемых [3]. Наличие стенозов в коронарных артериях (КА) сопряжено с высоким риском развития острого инфаркта миокарда в раннем периоде после ТС. В этой связи Медицинским директоратом по качеству оказания медицинской помощи при Совете Европы рекомендовано проведение коронароангиографии (КАГ) всем донорам сердца: мужчинам >55 лет; женщинам >55 лет с наличием одного или нескольких факторов риска; мужчинам и женщинам от 45 до 55 лет с наличием двух и более факторов риска [4]. Однако в большинстве трансплантационных центров рутинное проведение КАГ потенциальным донорам сердца отсутствует.

В специальной литературе существуют единичные публикации по ТС и симультанным операциям. В период с 2006-го по 2008 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» впервые в РФ выполнено 4 операции по аутотрансплантации сердца (АТС) с одномоментной редукцией полости левого предсердия и коррекцией клапанных пороков [5]. В 2009 г. S. Saito et al. [6] сообщили об успешно выполненной ТС и симультанном протезировании аортального клапана. В 2021 г. R. Juneja et al. [7] опубликовали данные об эффективности выполнения симультанной трансплантации печени и аортокоронарного шунтирования (АКШ) «Off-Pump». D.J. Thomson et al. [8] в 1988 г. выполнили первую ТС с операцией АКШ донорского сердца – симультанную ТС и АКШ. Несмотря на то что с момента этой публикации прошло уже более 35 лет, в отечественной литературе работы по выполнению симультанных ТС и АКШ отсутствуют. Расширение пула потенциальных доноров сердца за счет доноров с коронарной патологией представляется одним из возможных новых путей решения проблемы нехватки донорских органов для ТС.

Целью настоящего исследования была оценка первого опыта симультанных трансплантаций сердца и аортокоронарного шунтирования, выполненных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы результаты 196 ТС, из них 16 ТС с АКШ донорского сердца, выполненных

с 01.01.2016 г. по 01.01.2025 г. в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Первую группу составили 14 мужчин и 2 женщины, которым проводилась симультанная операция ТС + АКШ. Во вторую группу вошли 138 мужчин и 42 женщины, которым была выполнена стандартная ТС.

Медиана возраста всех пациентов составила 52 (37–58); 10; 67 лет. В 1-ю группу вошли пациенты со средним значением возраста – 53 (35–58); 11; 64 года, во 2-й группе медиана составила 51 (37–58); 10; 67 лет (p = 0,916). Статистически значимых различий в группах по полу и возрасту отмечено не было.

Перед ТС все реципиенты имели ХСН III–IV функционального класса (ФК) по New York Heart Association (NYHA). Основной патологией, приведшей к развитию терминальной ХСН, в 1-й группе была ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 60%, напротив, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) была выявлена только у 10% пациентов. Во 2-й группе основным заболеванием была ДКМП – 45% пациентов, ИБС составила 43%. Согласно срочности выполнения ТС по системе United Network for Organ Sharing (UNOS), пациенты в группах распределились следующим образом (рис. 1): к IA классу в 1-й группе относилось 6,25%, во 2-й – 16,67%; к IB классу в 1-й группе – 31,25%, во 2-й – 27,22%; ко II классу в 1-й группе – 62,50%, во 2-й – 56,11% (p = 0,549). Различий в длительности пребывания в листе ожидания (ЛО) в группах выявлено не было: в 1-й группе – 122 (76–284); 26; 320 дней, во 2-й – 100 (54–177); 19; 191 (p = 0,547).

Сравнительная оценка функционального статуса реципиентов перед ТС показала, что, по данным ЭхоКГ, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в группах не отличалась и составила: в 1-й группе – 23 (19–28); 15; 36%, во 2-й – 23 (18–29); 7; 67% (p = 0,898). Показатели давления в малом круге кровообращения – среднее давление в легочной артерии – в 1-й и во 2-й группе равнялись 44 (35–56); 30; 75 мм рт. ст. и 47 (38–60); 20; 95 мм рт. ст. соответственно (p = 0,493). При сравнении легочного сосудистого сопротивления в группах статистически значимой разницы выявлено не было: в 1-й группе оно составило 2,93 (2,16–4,75); 1,28; 5,40 ед. Вуда, во 2-й – 2,74 (2,08–3,88); 1,08; 6,90 ед. Вуда (p = 0,585).

Основными критериями отбора пациентов для ТС были: ХСН III–IV ФК, рефрактерная к оптимальной стандартной медикаментозной терапии, с пиковым поглощением кислорода VO_2 <14 мл/(кг·мин), или VO_2 <50% от должного; тяжелое поражение КА с некупируемыми ангинозными болями и невозможностью реваскуляризации миокарда; злокачественные желудочковые аритмии, рефрактерные к проводимой терапии [9].

При сравнительной оценке посмертных доноров сердца в группах статистически значимого различия по полу выявлено не было: в обеих группах преобладали мужчины – 75% в 1-й и 67,97% во 2-й (p = 0,926). Показатель возраста составил 49,40 ± 4,94 года в 1-й группе и 45,20 ± 9,86 года во 2-й (p = 0,122). Основной причиной смерти доноров в обеих группах было острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу: в 1-й группе – 75%, во 2-й – 81,25%.

У всех потенциальных доноров сердца проводилась инотропная и вазопрессорная поддержка. Длительность ее применения в 1-й группе была 4 (3–4); 1; 10 дней, во 2-й – 3 (2–4); 1; 9 дней (p = 0,213). Разница длительности пребывания доноров сердца в реанимационном отделении в группах оказалась статистически не значимой и составила: в 1-й группе – 4 (3–4); 1; 10 дней, во 2-й – 3 (2–4); 1; 9 дней (p = 0,213).

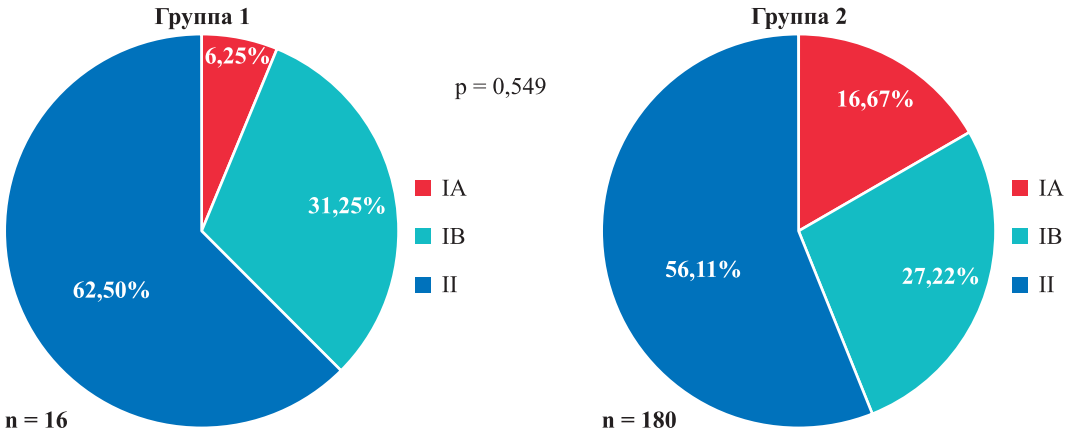


Рис. 1. Срочность выполнения ТС по системе UNOS у пациентов с симультанной ТС и АКШ (1-я группа) и у пациентов со стандартной ТС (2-я группа)

Fig. 1. Urgency of HT according to the UNOS system in patients with simultaneous HT and CABG (Group 1) and standard HT (Group 2)

При подборе пары «донор–реципиент» мы использовали рекомендуемые в специальной литературе критерии [10]. Так, согласно рекомендациям, вес донора не должен отличаться от веса реципиента более чем на 20%. В случае когда реципиенту мужского пола подбирают сердце от донора женского пола, разница в росто-весовых показателях не должна быть более 10%. В нашем исследовании данное условие было соблюдено во всех ТС в группах.

КАГ в 1-й группе выполнялась всем донорам, во 2-й – только в 35% случаев. В 1-й группе по результатам было выявлено 2 случая двухсосудистого поражения КА со стенозами до 75%, 8 случаев однососудистого поражения до 75%. Вместе с тем ни в одной КАГ во 2-й группе гемодинамически значимых стенозов диагностировано не было. Пример однососудистого поражения сердца донора представлен на рис. 2, в проксимальном отделе передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) выявлен гемодинамически значимый стеноз.

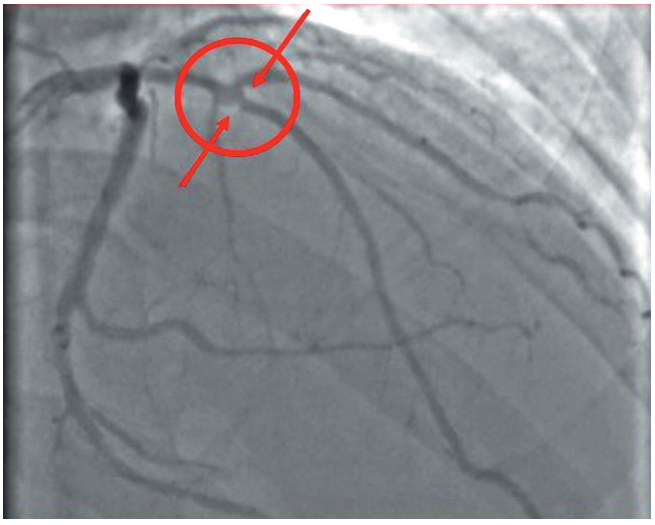


Рис. 2. Однососудистое поражение сердца донора: стеноз в проксимальном отделе ПМЖА

Fig. 2. Donor single-vessel coronary artery disease: stenosis in the proximal segment of the left anterior descending artery

В основе алгоритма принятия решения о целесообразности проведения симультанной ТС и АКШ лежала оценка показателей донора и реципиента (рис. 3). Наиболее важным критерием выбора для выполнения симультанной ТС считали степень срочности ТС по системе UNOS. Предпочтение отдавали пациентам с более срочными показаниями к операции. Другим важным критерием выбора было более длительное нахождение в ЛО пациента по сравнению с другими реципиентами. Так как потенциальные доноры сердца с патологией коронарного русла были старшей возрастной категории, старались подбирать реципиента схожего возраста. Также учитывали росто-весовые показатели доноров и реципиентов, число и локализацию стенозов КА у доноров.

Техническую возможность проведения АКШ на сердце донора оценивали путем уточнения числа и локализации коронарных стенозов. Окончательное решение о возможности проведения симультанной ТС и АКШ принимал оперирующий хирург.

Тип операции по ТС + АКШ в первой группе распределился следующим образом: 14 операций – ТС + АКШ с использованием 1 аутовенозного графта, 2 операции – ТС + АКШ с использованием 1 аутовенозного и 1 маммарокоронарного графта.

Техника операции была следующей: выполняли срединную стернотомию, перикардотомию, выделяли кондуиты для проведения АКШ (большая подкожная вена), подключали аппарат искусственного кровообращения (АИК), пережимали аорту. После наступления асистолии извлекали сердце реципиента. Далее проводили ревизию донорского сердца и формировали дистальный анастомоз между аутовеной реципиента и пораженной КА донорского сердца

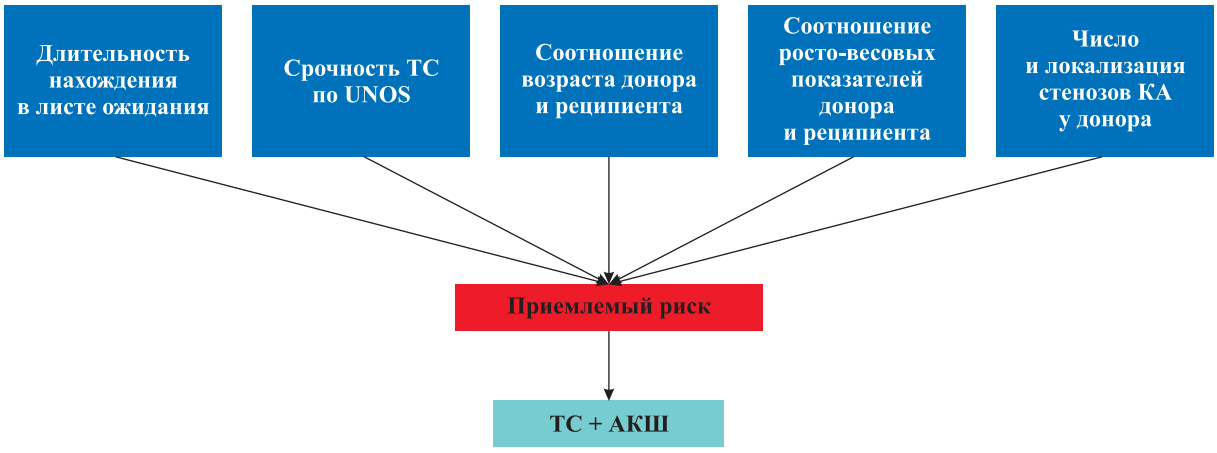


Рис. 3. Алгоритм принятия решения о возможности проведения симультанной ТС и АКШ

Fig. 3. Algorithm for deciding on the possibility of performing simultaneous HT and CABG

(рис. 4). Затем имплантировали донорское сердце по бикавальной методике с последующим восстановлением сердечной деятельности, запускали кровоток по маммарному шунту или формировали «на отщепе» проксимальный анастомоз аутовенозного шунта с аортой и запускали кровоток по нему. На заключительном этапе стабилизировали гемодинамику с подбором доз инотропной и вазопрессорной поддержки и отключали АИК.



Рис. 4. Формирование дистального анастомоза между аутовеной реципиента и пораженной КА донорского сердца

Fig. 4. Formation of a distal anastomosis between recipient's autologous vein graft and the affected coronary artery of the donor heart

Сравнительную оценку результатов лечения в группах проводили по следующим критериям: длительность операции, длительность ишемии трансплантата, время искусственного кровообращения (ИК), длительность применения инотропной поддержки, сроки пребывания в реанимационном отделении, 30-дневная летальность, годичная выживаемость (анализ проводился на основании метода Каплана–Майера – статистическая значимость оценивалась Log-Rank-тестом).

При статистическом анализе данных соответствие количественных переменных закону нормального распределения проверялось с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение количественных переменных производилось с помощью критерия Манна–Уитни или двухвыборочного t-критерия Стьюдента, в зависимости от типа распределения. Описательные статистики для переменных с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного размаха (Q1–Q3), минимального и максимального значения, для переменных с нормальным распределением – в виде среднего значения со стандартным отклонением (M ± SD). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2. Относительные величины выражены в процентах.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, и все больные подписывали информированное согласие для наблюдения у врача-кардиолога.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении времени операции в группах (рис. 5) было выявлено, что операции в 1-й группе

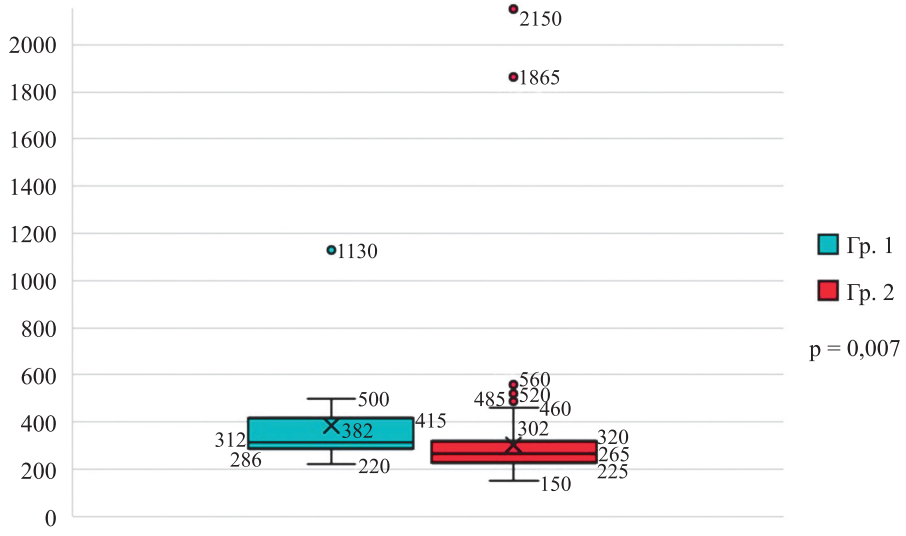


Рис. 5. Длительность операции

Fig. 5. Duration of the surgical procedure

были более длительными: в 1-й группе средняя продолжительность операции составила 312 (286–415); 220; 1130 мин, во 2-й – 268 (225–320); 150; 2150 мин (p = 0,007). Такой результат объясняется необходимостью в выделении сосудистого графта, проведением шунтирования, потребовавшими дополнительного времени в 1-й группе.

Также в 1-й группе наблюдали достоверное увеличение времени ишемии трансплантата (рис. 6) и длительности ИК (рис. 7) по сравнению со 2-й группой. В 1-й группе среднее время ишемии составило 156 (146–180); 120; 240 мин, во 2-й – 140 (120–160); 40; 240 мин (p = 0,021). Длительность использования ИК составила: в 1-й группе – 159 (133–180); 101; 214 мин, во 2-й – 128 (101–162); 71; 350 мин (p = 0,015).

Статистически значимая разница при исследовании длительности применения инотропной поддержки в группах не была выявлена (рис. 8). Так, в 1-й группе этот показатель составил 7 (5–19); 1; 24 дня, во 2-й – 6 (5–11); 1; 52 дня (p = 0,485). Несмотря на более сложный характер операции в 1-й группе, разницы в сроках пребывания в реанимационном отделении отмечено не было (рис. 9): в 1-й группе – 8 (6–19); 4; 31 дней, во 2-й – 9 (6–13); 3; 119 дней (p = 0,974).

Хотя показатель 30-дневной летальности оказался выше в 1-й группе по сравнению со 2-й и составил 18,7 и 7,8% соответственно, достоверного различия в группах получено не было (p = 0,136) (рис. 10).

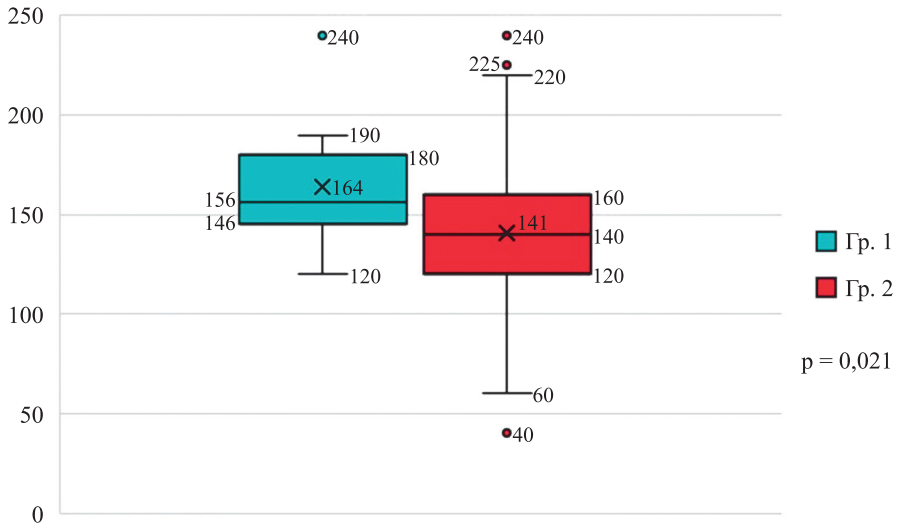


Рис. 6. Время ишемии трансплантата

Fig. 6. Graft ischemia time

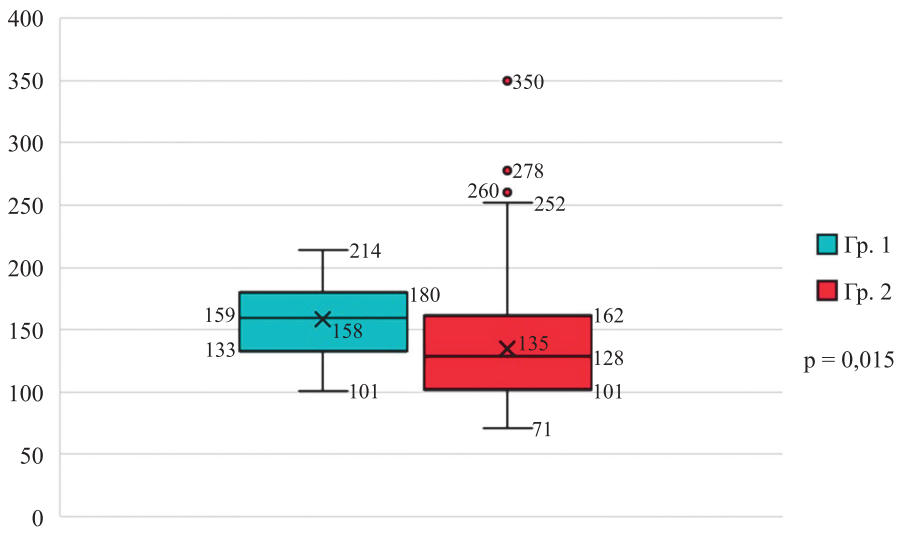


Рис. 7. Длительность ИК

Fig. 7. Duration of CPB

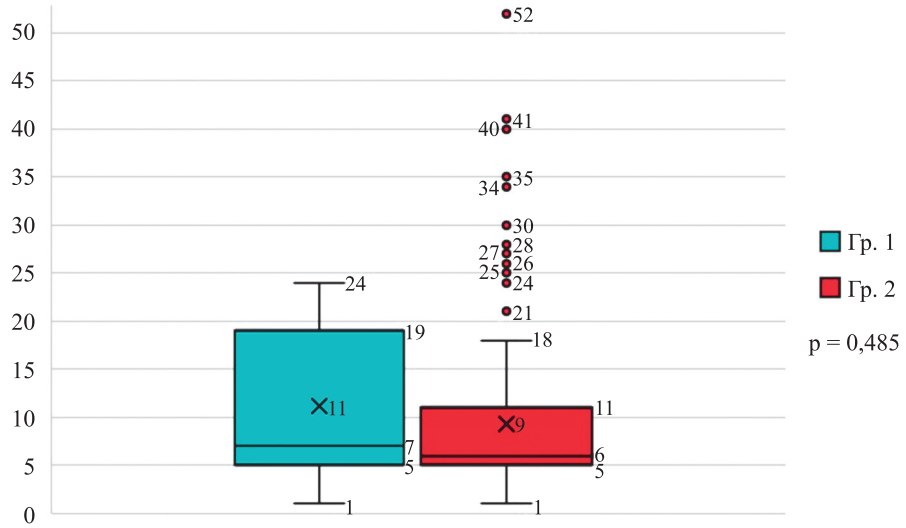


Рис. 8. Длительность применения инотропной поддержки

Fig. 8. Duration of inotropic therapy

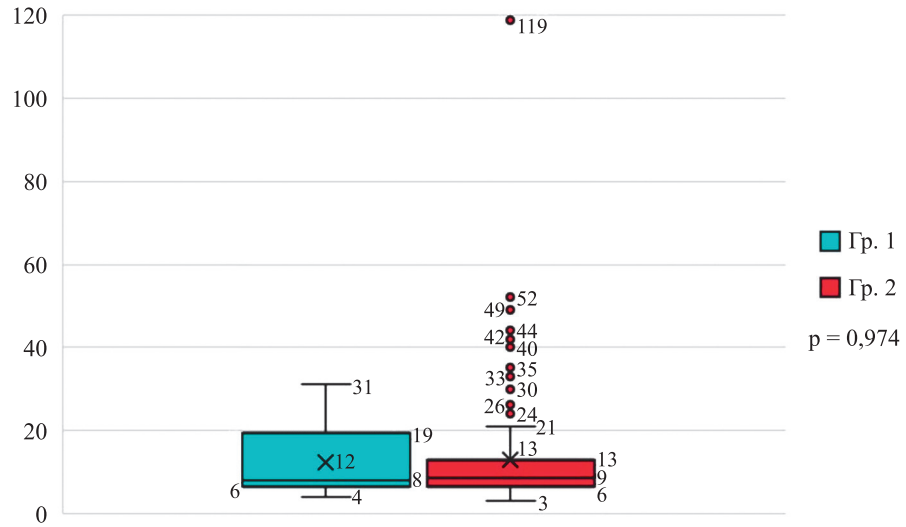


Рис. 9. Сроки пребывания в реанимационном отделении

Fig. 9. Length of stay in the ICU

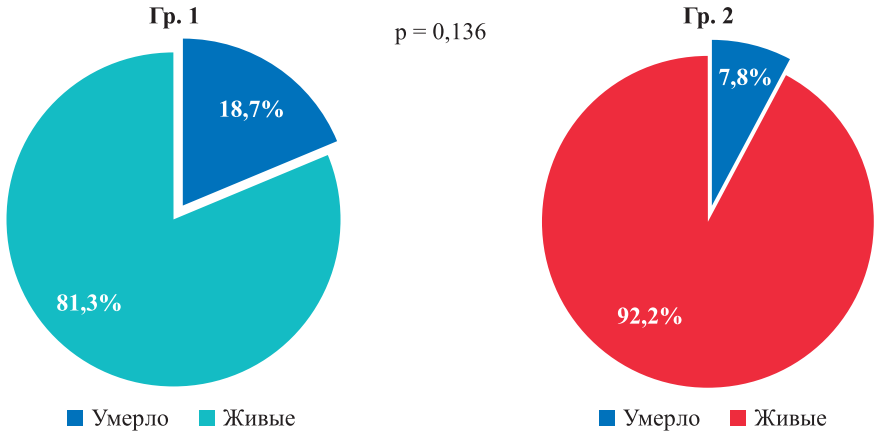


Рис. 10. 30-дневная летальность после ТС в группах

Fig. 10. Post-HT 30-day mortality in the study groups

В 1-й группе основной причиной смерти была двусторонняя полисегментарная пневмония, во 2-й – острая правожелудочковая недостаточность.

Годичная выживаемость в обеих наблюдаемых группах не различалась (рис. 11) и составила: в 1-й – 81,3%, во 2-й – 87,8% (p = 0,477). Максимальный срок наблюдения – 12 месяцев.

Все пациенты были включены в диспансерную группу наблюдения для пациентов с пересаженным сердцем НМИЦ им. В.А. Алмазова и в течение всего посттрансплантационного периода наблюдаются в кардиологическом посттрансплантационном кабинете НМИЦ. По месту жительства или в других ТС-центрах РФ пациенты НМИЦ им. В.А. Алмазова не наблюдаются.

Интересным в нашем исследовании представляется клинический случай первой симультанной операции по ТС и АКШ. Пациенту Ф. 64 лет с диагнозом «ИБС, атеросклероз КА, постинфарктный кардиосклероз с исходом в дилатацию камер сердца, желудочковой экстрасистолией 4А градации по Lown, пароксизмальной предсердной тахикардией, митральной недостаточностью 3-й ст., трикуспидальной недостаточностью 3-й ст., ХСН 2Б ст. III–II ФК» была проведена симультанная ТС и АКШ. Посмертным донором сердца стала женщина 45 лет, причина смерти – аневризматическая болезнь головного мозга. В отделении реанимации и интенсивной терапии провела 2 суток на искусственной вентиляции легких, инотропная поддержка проводилась норадреналином 0,45 мкг/кг/ч. Был произведен мультиорганный забор – сердце и обе почки. По КАГ сердца донора, как было описано выше, в проксимальном отделе ПМЖА выявлен гемодинамически значимый стеноз. Ортотопическая ТС по бикавальной методике с симультанным маммарокоронарным шунтированием ПМЖА и аутовенозным АКШ диагональной артерии в условиях экстракорпорального кровообращения (ЭКК) и фармакохолодовой кристаллоидной кардиоплегии кустодиолом длилась 355 мин, время ишемии донорского сердца составило 160 мин, время ЭКК – 178 мин. Реципиент был экстубирован на 2-е сутки, инотропная поддержка проводилась в течение 3 суток, на 6-е сутки пациент был переведен в кардиологическое отделение для дальнейшей реабилитации. Через 1 год была проведена КШГ (рис. 12), которая показала удовлетворительный результат проведенного шунтирования трансплантата. Ствол левой коронарной артерии: без гемодинамически значимого стенозирования. ПМЖА: основная ветвь умеренно диффузно изменена в проксимальной трети, со стенозированием 50–60%, периферия удовлетворительная. Первая диагональная артерия: без гемодинамически значимых стенозов. Вторая диагональная артерия: устьевой стеноз 70–80%, периферия удовлетворительная, заполняется антеградно и через функционирующий аортокоронарный шунт. Огибающая артерия: представлена доминирующей краевой ветвью, без значимых стенозов, периферия удовлетворительная. Правая коронарная артерия: без гемодинамически значимого стенозирования. Аортокоронарный шунт ко второй диагональной артерии: функционирует, без значимых стенозов.

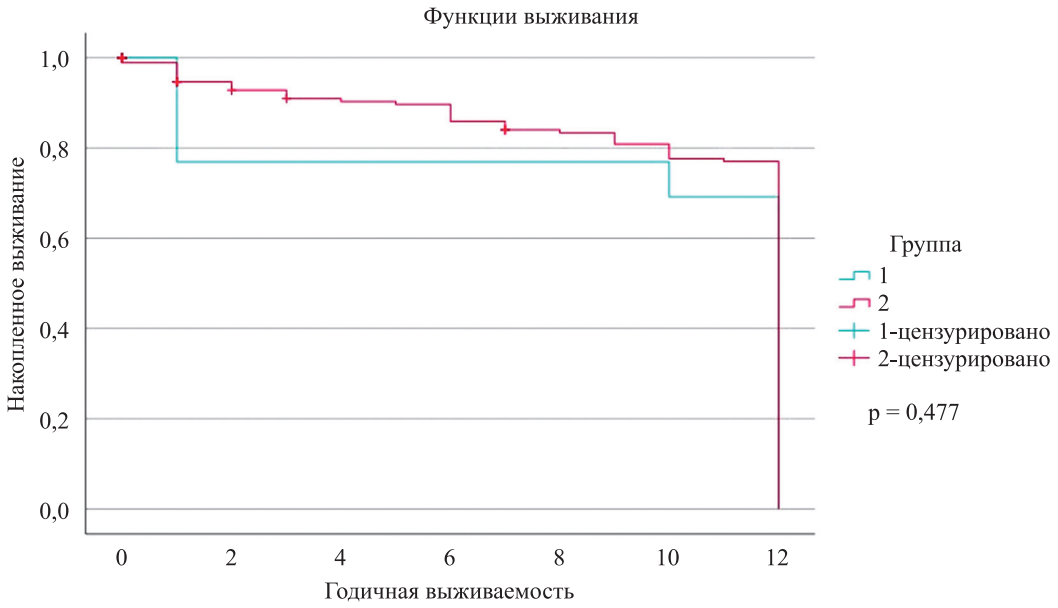


Рис. 11. Анализ выживаемости за 12 месяцев, проведенный на основании метода Каплана–Майера

Fig. 11. 12-month survival analysis based on the Kaplan–Meier method

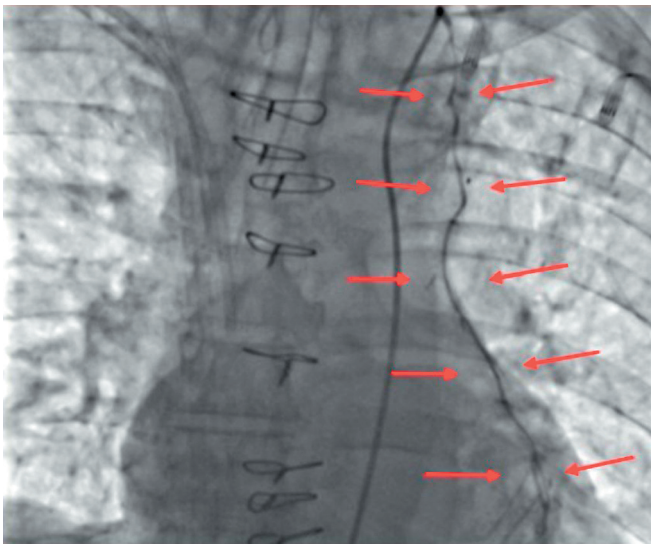


Рис. 12. КШГ реципиента через год после ТС

Fig. 12. Recipient's coronary angiography one year after HT

ОБСУЖДЕНИЕ

Атеросклероз КА является наиболее частой патологией, с которой сталкиваются кардиохирурги при обследовании возрастных потенциальных доноров сердца. Этот пул доноров всегда представлял особый интерес, так как стеноз КА рассматривается как противопоказание к ТС. Несмотря на то что с момента публикации первого сообщения о проведении симультанной ТС и АКШ прошло уже более 35 лет [8], в настоящее время сообщения о проведении данных операций встречаются крайне редко.

Самое большое исследование по симультанным операциям ТС и АКШ было опубликовано в 2014 г. H.S. Yang et al. [11] из Heart Center (Тайвань) и включало всего 11 случаев. Ранний послеоперационный период протекал удовлетворительно, в течение 3 месяцев после операции летальности не было. Таким образом, было впервые показано, что симультанные ТС и АКШ возможны и не повышают смертность при ТС. Вместе с тем до сегодняшнего времени эти операции, по данным мировой практики, остаются единичными.

Первый опыт проведения симультанных ТС и АКШ в нашем Центре также показал, с одной стороны, техническую возможность выполнения данных вмешательств, с другой – впервые была продемонстрирована сравнительная эффективность симультанных операций по сравнению со стандартными ТС.

В результате существенной реорганизации донорской и трансплантологической служб в нашей стране количество выполненных ТС с 2008-го по 2024 г. увеличилось более чем в 100 раз. Однако смертность реципиентов в листе ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) остается высокой и не снижается не только в РФ, но и за рубежом. Основной причиной такой ситуации является нехватка донорских органов. Показатели летальности в ЛОТС достигают 5–15% [13].

Уровень оказания неврологической помощи, прежде всего при ОНМК, ежегодно улучшается. Поэтому, с нашей точки зрения, в ближайшее время использование потенциальных доноров сердца по стандартным критериям не позволит увеличить количество ТС. Доказано, что за последние 10 лет отмечено увеличение возраста доноров сердца от 45 до 70 лет. Распространенность коронарной патологии среди потенциальных доноров составляет 42–58% [3]. В этой связи нам представлялось логичным рассмотреть вопрос о возможности использования потенциальных доноров с расширенными критериями, и прежде всего доноров с коронарной патологией, для проведения ТС.

Кроме того, поиск решения проблемы нехватки донорских органов путем хирургической коррекции сердечного трансплантата ведется длительное время и продолжается по настоящий момент во всем мире. Так, опыт проведения 4 операций по АТС с одномоментной редукцией полости левого предсердия и коррекцией клапанных пороков, выполненных с 2006-го по 2008 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», показал обоснованность проведения данных операций и, по нашему мнению, может считаться первым шагом к проведению симультанных операций ТС [5].

В 2009 г. S. Saito et al. [6] успешно выполнили ТС с симультанным протезированием аортального клапана. R. Juneja et al. [7] провели ряд эффективных симультанных трансплантаций печени и АКШ «Off-Pump» в 2021 г. В 2017 г. M. Patel et al. [13] выполнили ТС с одномоментным back-table-протезированием аортального клапана. На 11-й день после операции пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара. Вместе с тем в доступной литературе нам не удалось найти публикации о проведении таких операций в РФ. Таким образом, результаты проведения симультанных операций ТС и АКШ можно рассматривать как первый опыт не только для нашего Центра, но и для всей отечественной трансплантологии.

Наше исследование включало опыт 196 операций по ТС, из них 16 пациентам были выполнены симультанная ТС и АКШ. При сравнении дооперационных показателей в группах большинство из них были сопоставимы. Более низкое исходное значение ФВ ЛЖ во 2-й группе, несмотря на отсутствие достоверного различия, мы объясняем большим количеством наблюдений в контрольной группе. Различие в основной причине ХСН – в 1-й группе у 60% была выявлена ИБС, во 2-й группе у 45% ДКМП – связано, по нашему мнению, с большой разницей в выборке пациентов по группам.

Отсутствие опыта выполнения симультанных ТС и АКШ в нашей стране и за рубежом ставит очевидные вопросы о показаниях для подобных операций. В данном исследовании мы попытались разработать алгоритм принятия решения о возможности проведения симультанных ТС и АКШ (рис. 3). Мы считаем, что пациенты, которые могут быть рассмотрены как кандидаты на подобные операции – реципиенты, находящиеся длительное время в ЛОТС, с высоким статусом по UNOS, старшей возрастной категории, сравнимой с возрастом потенциального донора, и наконец, оптимальным соотношением росто-весовых параметров донора и реципиента.

Важным показателем для определения технической возможности выполнения симультанных ТС и АКШ является оценка оперирующим хирургом количества и локализации стенозов донорского сердца. Сопоставление вышеперечисленных параметров на конечном этапе принятия решения позволяет оценить приемлемый риск выполнения симультанных ТС и АКШ, и следовательно, принять решение о проведении данной операции.

На сегодняшний день в РФ протоколы обследования потенциального донора сердца старше 40 лет не предусматривают обязательного выполнения КАГ. По нашему мнению, этот вопрос подлежит обсуждению, так как КАГ у донора позволяет, с одной стороны, оценить периоперационный риск и значительно уменьшить вероятность развития дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде. С другой стороны, углубленное дообследование доноров позволяет выявить пул субоптимальных доноров сердца, у которых поражение КА может быть приемлемым для проведения ТС. В данном исследовании мы считали поражение более двух КА значимым и расценивали это как противопоказание к симультанной ТС и АКШ. Можно предположить, что выполнение ТС + АКШ возможно и при большем поражении КА у потенциальных доноров.

Первые симультанные ТС и АКШ в нашем Центре показали технические особенности операции. Сравнительный анализ периоперационных показателей выявил статистически значимое различие в длительности операции. Выделение графта для шунтирования занимало дополнительное время, это обусловило пусть и незначительную, но разницу в длительности операции ($p = 0,007$). Другие периоперационные показатели – длительность ишемии трансплантата, время ИК – в группах также различались. В 1-й группе среднее время ишемии составило 156 (146–180); 120; 240 мин, во 2-й – 140 (120–160); 40; 240 мин ($p = 0,021$). Длительность использования ИК составила: в 1-й группе – 159 (133–180); 101; 214 мин, во 2-й – 128 (101–162); 71; 350 мин ($p = 0,015$). Статистически значимой разницы в длительности применения инотропной поддержки после ТС и сроках пребывания в реанимационном отделении выявлено не было. Для объективной оценки требуется анализ большего количества операций ТС + АКШ. Оценка годичной выживаемости в группах не выявила статистически значимого различия. Вместе с тем более высокий показатель 30-дневной летальности оказался в 1-й группе, хотя достоверного различия в группах получено не было ($p = 0,136$), что, вероятно, связано с малым количеством наблюдений в 1-й группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первый опыт проведения в нашем Центре симультанных ТС и АКШ от посмертных доноров сердца с коронарной патологией позволяет сделать следующие выводы.

1. Симультанные операции ТС и АКШ связаны с более длительным периодом проведения вмешательства, большим временем ишемии трансплантата и ИК по сравнению со стандартными ТС, однако по длительности инотропной поддержки и раннего послеоперационного периода операции не отличаются.
2. Симультанные операции ТС и АКШ технически выполнимы, при этом 30-дневная летальность и годичная выживаемость не отличаются от стандартных ТС.
3. Использование потенциальных доноров сердца с исходной коронарной патологией позволит расширить критерии отбора донорского сердца, а значит, увеличить число выполняемых ТС.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Cleveland JC Jr, Naftel DC, Reece TB, Murray M, Antaki J, Pagani FD et al.* Survival after biventricular assist device implantation: An analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011; 30 (8): 862–869.
2. *Aubert O, Yoo D, Zielinski D, Cozzi E, Cardillo M, Dürr M et al.* COVID-19 pandemic and worldwide organ transplantation: a population-based study. *The Lancet Public Health*. 2021; 6 (10): 709–719.
3. *Dorent R, Gandjbakhch E, Goeminne C, Ivanes F, Sebbag L, Bauer F et al.* Assessment of potential heart donors: A statement from the French heart transplant community. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2018; 111 (2): 126–139.
4. European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation. Guide to the quality and safety of organs for transplantation [Internet]. 2018: 7. https://www.edqm.eu/en/guide-quality-and-safety-of-organs-for-transplantation.

5. *Гурщенков АВ, Николаев ГВ, Сухова ИВ, Наймушин АВ, Исаков СВ, Ярков ИВ и др.* Опыт аутотрансплантации сердца с одномоментной редукцией полости левого предсердия и коррекцией клапанных пороков. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2012; 171 (2): 70–73. *Gurshchenkov AV, Nikolaev GV, Sukhova IV, Najmushin AV, Isakov SV, Yarkov IV et al.* An experience with cardiac transplantation with a single stage reduction of the left atrium cavity and correction of valvular disease. *Russian Journal I.I. Grekov's Bulletin of Surgery*. 2012; 171 (2): 70–73. [In Russ, English abstract].
6. *Saito S, Matsumiya G, Ueno T, Sakaguchi T, Kuratani T, Ichikawa H et al.* Bench Replacement of Donor Aortic Valve Before Orthotopic Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009; 28 (9): 981–983.
7. *Juneja R, Kumar A, Ranjan R, Hemantlal PM, Mehta Y, Wasir H et al.* Combined off Pump Coronary Artery Bypass Graft and Liver Transplant. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2021; 24 (2): 197–202.
8. *Thomson DJ, Kostuk W, Pflugfelder P, Menkis A, McKenzie FN. De novo* coronary artery grafting in a heart transplant recipient. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1988; 7 (6): 468–470.
9. *Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA et al.* The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016; 35 (1): 1–23.
10. *Copeland H, Hayanga JWA, Neyrinck A, MacDonald P, Dellgren G, Bertolotti A et al.* Donor heart and lung procurement: A consensus statement. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020; 39 (6): 501–517.
11. *Yang HS, Chen IC, Lee YT, Lee KC, Chuang YC, Chang CY et al.* Cardiac Transplantation and Concomitant Coronary Artery Bypass Grafting: Our Experiences in 11 Cases. *Transplantation Proceedings*. 2014; 46 (3): 900–902.
12. *Федотов ПА, Симоненко МА, Сазонова ЮВ, Борцова МА, Костомаров АН, Федорова МА и др.* Факторы риска смерти больных, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022; 3 (2): 41–54. *Fedotov PA, Simonenko MA, Sazonova YV, Bortsova MA, Kostomarov AN, Fedorova MA et al.* Mortality risk factors in patients who are in heart transplantation waiting list. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022; 3 (2): 41–54. [In Russ, English abstract].
13. *Patel M, Vahdat KK, Nathan S, Petrovic M, Loyalka P, Kar B et al.* Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in a Donor Heart before Orthotopic Heart Transplantation. *Texas Heart Institute Journal*. 2017; 44 (2): 135–137.

Статья поступила в редакцию 25.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 25.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-109-120

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАБЕЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКОЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Р.Ю. Бангаров[2], Т.А. Халилулин[1, 3], В.М. Захаревич[1, 3], Ш.Р. Галеев[2], Г.В. Набиев[2]

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

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

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

Цель: оценить клиническую эффективность разработанного комплексного подхода к диагностике и хирургическому лечению кабель-ассоциированных инфекционных осложнений у пациентов с длительной механической поддержкой кровообращения. **Материалы и методы.** Одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование выполнено в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. В анализ включены 56 пациентов с имплантированными устройствами длительной механической поддержки левого желудочка: АВК-Н (2012–2018) – 17; Стрим Кардио (2022–2025) – 32; HeartMate 3 (2022–2025) – 7 человек. **Результаты.** Кабель-ассоциированные инфекции (КАИ) зарегистрированы у 18 из 56 пациентов (32,1%) с длительно функционирующими устройствами механической поддержки левого желудочка. В группе без применения алгоритма лечения и диагностики КАИ выявлены у 8 из 17 пациентов (47,1%), в группе с применением алгоритма – у 10 из 39 пациентов (25,6%). Эпизоды КАИ развивались преимущественно в сроки до шести месяцев с момента имплантации устройств. Разработанный алгоритм диагностики и лечения КАИ позволил снизить число рецидивов в случаях распространенных форм инфекции (с 2,25 до 1,17 на пациента; $p = 0,050$), уменьшить длительность госпитализации как при локальных, так и при подкожных формах ($p = 0,022$, $p = 0,014$ соответственно). **Заключение.** Применение разработанного алгоритма диагностики и лечения КАИ у пациентов с длительной механической поддержкой кровообращения позволило систематизировать этапность ведения данной категории больных, повысить эффективность локального контроля инфекционного процесса, сократить длительность госпитального лечения, снизить частоту инфекционных осложнений.

Ключевые слова: трансплантация сердца, длительная механическая поддержка кровообращения, кабель-ассоциированные инфекции.

Для корреспонденции: Бангаров Ризван Юннадиевич. Адрес: 404120, Волгоградская область, Волжский, ул. Генерала Карбышева, д. 86.
Тел. (999) 625-87-50. E-mail: rizvan.bangarov@yandex.ru

Corresponding author: Rizvan Bangarov. Address: 86, Generala Karbysheva str., Volzhsky, 404120, Russian Federation.
Phone: (999) 625-87-50. E-mail: rizvan.bangarov@yandex.ru

A COMPREHENSIVE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STRATEGY FOR DRIVELINE INFECTIONS IN LONG-TERM MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT

R.Yu. Bangarov[2], T.A. Khalilulin[1, 3], V.M. Zakharevich[1, 3], Sh.R. Galeev[2], G.V. Nabiev[2]

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

[2] Volzhsky Branch of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Volzhsky, Russian Federation

[3] Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the clinical efficacy of a comprehensive approach to the diagnosis and surgical treatment of driveline infections (DLIs) in patients with long-term mechanical circulatory support (MCS). **Materials and methods.** A single-center retrospective observational study was conducted at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. The analysis included 56 patients with implanted devices for long-term MCS of the left ventricle: AVK-N (2012–2018) – 17; Stream Cardio (2022–2025) – 32; HeartMate 3 (2022–2025) – 7 people. **Results.** DLIs were identified in 18 of 56 patients (32.1%) with long-term left ventricular MCS. In the group managed without the diagnostic and therapeutic DLI algorithm, infections occurred in 8 of 17 patients (47.1%), whereas in the group managed with the algorithm, DLIs were detected in 10 of 39 patients (25.6%). Most DLI episodes developed within the first six months after device implantation. Implementation of the diagnostic and treatment algorithm resulted in a reduction in relapse frequency in patients with extensive forms of DLI (from 2.25 to 1.17 episodes per patient; $p = 0.050$) and a significant decrease in the duration of hospitalization for both local and subcutaneous forms ($p = 0.022$ and $p = 0.014$, respectively). **Conclusion.** The use of the developed algorithm for the diagnosis and treatment of DLIs in patients receiving long-term MCS enabled a systematic approach to patient management, improved the effectiveness of local infection control, reduced hospital length of stay, and decreased the frequency of infectious complications.

Keywords: heart transplantation, long-term mechanical circulatory support, driveline-associated infections.

ВВЕДЕНИЕ

Длительная механическая поддержка кровообращения (ДМПК) в последние десятилетия стала неотъемлемой частью лечения терминальной сердечной недостаточности, обеспечивая как «мост» к трансплантации сердца, так и в качестве окончательного варианта лечения [1–3]. Совершенствование систем и переход к технологиям непрерывного потока привели к значительному увеличению продолжительности и качества жизни реципиентов [1, 2]. Однако наряду с этим частота инфекционных осложнений, прежде всего кабель-ассоциированных инфекций, остается одной из ведущих причин повторных госпитализаций, септических осложнений и летальных исходов у пациентов с длительно функционирующими устройствами [4–8].

Согласно данным международных регистров, частота инфекций в зоне выхода кабеля варьирует от 15 до 40% в зависимости от типа устройства и времени, прошедшего с момента имплантации [1–3, 8–11]. Несмотря на разработку современных антибактериальных покрытий и усовершенствованных технологий перевязочного материала, проблема КАИ требует комплексного подхода, включающего раннюю диагностику, хирургическую санацию и локальный контроль инфекции [1–3, 5, 8, 12]. Особое внимание уделяется биопленочным механизмам персистенции патогенов, в первую очередь *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*, что затрудняет эрадикацию и способствует рецидивированию КАИ [6, 7, 13].

Исследования последних лет подтверждают, что инфекционные осложнения являются ведущей причиной пролонгации госпитального лечения и ухудшения отдаленных результатов у реципиентов ДМПК [4, 7, 14]. В свою очередь, патофизиологические особенности инфекционных осложнений, ассоциированных с чрескожным кабелем устройств длительной механической поддержки кровообращения, определяют необходимость комплексных хирургических методов лечения и разработки стандартизированных протоколов [2, 9, 15].

На сегодняшний день в мировой клинической практике не существует единого протокола или стандарта лечения инфекционных осложнений у пациентов с длительной механической поддержкой левого желудочка. Подходы к терапии варьируют в зависимости от локализации инфекции, возбудителя, конструкции устройства и опыта конкретного центра, что подчеркивает необходимость формирования четкого, поэтапного и клинически адаптированного подхода к их диагностике и лечению.

В настоящей работе представлены результаты оценки клинической эффективности разработан-

ного на основании клинического опыта и анализа результатов лечения в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» алгоритма диагностики и лечения КАИ у пациентов с ДМПК, в сопоставлении с традиционными подходами, которые применялись ранее. В рамках исследования проводилась оценка частоты возникновения, клинико-анатомических особенностей и исходов КАИ в зависимости от применяемого подхода, а также сравнительный анализ структуры возбудителей, сроков возникновения инфекций и длительности госпитализаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. В анализ включены 56 пациентов – 53 мужчины (94,6%), 3 женщины (5,4%) в возрасте от 27 до 74 (56,6 ± 11,5) лет с имплантированными устройствами ДМПК: АВК-Н (Россия) – 17 наблюдений, Стрим Кардио (Био Софт, Россия) – 32, HeartMate 3 (Abbot, США) – 7 пациентов с 2012-го по 2025 г. Этиологически терминальная ХСН была обусловлена дилатационной кардиомиопатией у 26 (46,4%) и ишемической кардиомиопатией у 30 (53,6%) пациентов. По функциональному классу NYHA преобладали больные III ФК – 40 (71%), тогда как IV ФК отмечен у 16 (29%) пациентов. Распределение по профилям INTERMACS было следующим: профиль 1 – 5 (8,9%), профиль 2 – 14 (25,0%), профиль 3 – 13 (23,2%), профиль 4 – 17 (30,4%) и профиль 5 – 7 (12,5%).

В зависимости от применяемой тактики ведения кабель-ассоциированных инфекций пациенты были разделены на две группы. В группе без применения алгоритма лечения и диагностики КАИ выявлены у 8 из 17 пациентов (47,1%), в группе с применением алгоритма – у 10 из 39 пациентов (25,6%).

Первая группа представлена пациентами, у которых применялся традиционный подход к профилактике и лечению кабель-ассоциированных инфекций (n = 8). Такой алгоритм сводился к рутинным перевязкам и местной обработке антисептиками. Диагностика инфекции опиралась преимущественно на клинические проявления (покраснение, отек, отделяемое). Микробиологические посевы и инструментальные исследования выполнялись при явных показаниях, а эмпирическая системная антибиотикотерапия назначалась и затем корректировалась по результатам посевов. При прогрессировании процесса применялись вскрытие, обширное дренирование и открытое ведение раны с последующим плановым закрытием по заживлению. Плановая локальная ревизия и удаление фетровой оплетки вдоль кабеля, а также унифицированное применение ВАК-терапии не применялись.

Во вторую группу включены 10 пациентов с КАИ, у которых лечение инфекционных осложнений проводилось в соответствии с новым алгоритмом, разработанным в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

КАИ в обеих когортах классифицировались по клинико-анатомической распространенности воспалительного процесса с выделением трех основных групп, что позволило унифицировать описание случаев и провести сравнительный анализ. Схематически стадии прогрессирования кабель-ассоциированной инфекции при ДМПК представлены на рис. 1.

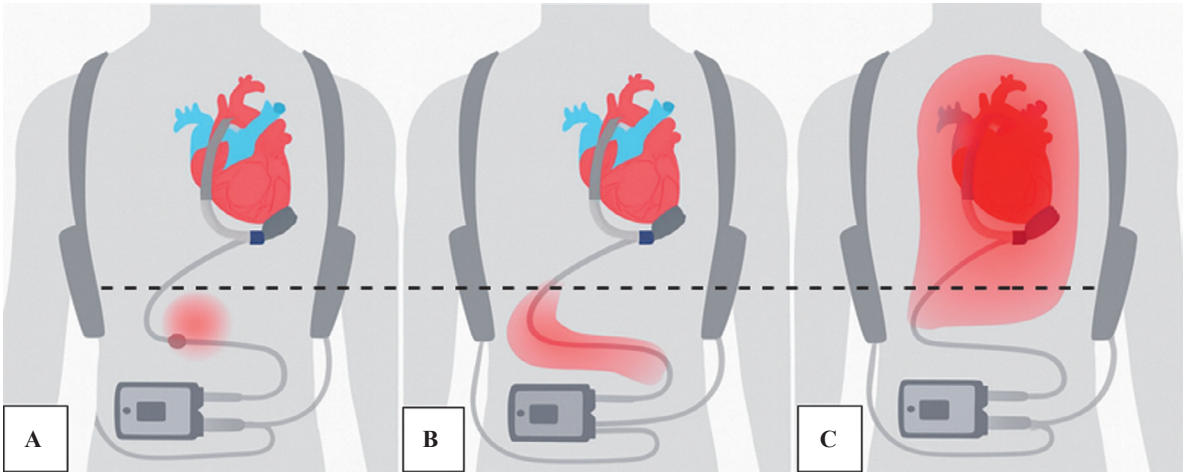


Рис. 1. Стадии прогрессирования кабель-ассоциированной инфекции при ДМПК (A – локальная; B – подкожное распространение; C – глубокая с вовлечением перикарда). Пунктирной линией обозначена «критическая точка» распространения инфекционного процесса

Fig. 1. Stages of progression of driveline infection in long-term mechanical circulatory support (A – local infection; B – subcutaneous spread; C – deep infection with pericardial involvement). The dotted line indicates the «critical point» beyond which further spread of the infectious process occurs

– **Группа А** – локальное воспаление, ограниченное зоной выхода кабеля, без признаков распространения вглубь подкожно-жировой клетчатки и вовлечения окружающих тканей.
– **Группа В** – воспаление с распространением в подкожно-жировую клетчатку и продвижением вдоль кабеля до его поворота в подкожной жировой клетчатке на уровне правого подреберья (так называемой критической точки).
– **Группа С** – инфекция с вовлечением полости перикарда и/или ложа насоса, сопровождающаяся высоким риском медиастинита и системной воспалительной реакции.

Для статистического анализа данные первоначально обрабатывались и заносились в таблицы с использованием MS Office Excel 2021; статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Для сравнения количественных показателей использовались непараметрические методы: результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]) и сопоставлялись между группами с помощью U-критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 Пирсона. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных величин (n, %) и анализировались с применением точного критерия Фишера. Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработанный алгоритм лечения и диагностики КАИ

На основании клинического опыта и анализа результатов лечения в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России был разработан поэтапный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при КАИ у пациентов с имплантированными устройствами ДМПК (рис. 2).

1. При появлении боли, гиперемии, отделяемого или лихорадки проводится тщательная клиническая оценка зоны выхода кабеля. Оцениваются размеры и интенсивность эритемы, инфильтрация, флюктуация, характер отделяемого (включая запах и объем), состояние окружающих тканей, натяжение и фиксация кабеля. Быстрое нарастание эритемы, появление гнойного отделяемого с запахом, лихорадка выше 38,5 °С или признаки системной реакции служат показаниями к госпитализации и немедленному переходу к следующему этапу обследования.
2. При подозрении на инфекцию выполняется ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей вдоль кабельного канала с целью определения глубины и распространенности воспаления, выявления жидкостных включений или полостей (рис. 3).

   При подозрении на распространение инфекции по кабельному каналу проводится компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки без контрастного усиления для оценки состояния перикарда и грудной стенки (рис. 4).

   Выявление по ходу кабеля или вблизи перикарда жидкостных или газовых включений расценивается как показание к неотложной хирургической санации и рассмотрению вопроса об ургентной трансплантации.
3. Микробиологическая диагностика. При наличии признаков воспаления (гиперемия, инфильтрация, серозно-гнойное отделяемое, болезненность, кровоточивость) немедленно выполняется забор локального отделяемого на посев, а также мазок с поверхности кожи и входного отверстия и оплетки кабеля управления. В обязательном порядке до начала антибиотикотерапии берется кровь на гемокультуру, общий анализ крови и биохимический анализ, включая уровни С-реактивного белка и прокальцитонина.

   Эмпирическая и затем целевая антибактериальная терапия.

   До получения результатов посевов пациенту назначается эмпирическая антибактериальная терапия, включающая препараты широкого спектра действия с учетом предполагаемого возбудителя (наиболее часто – стафилококки, включая MRSA). После идентификации микрофлоры антибактериальная терапия корректируется согласно чувствительности, а курс подбирается индивидуально в зависимости от тяжести состояния и распространенности инфекции. Далее следуют лечебные мероприятия в зависимости от выраженности и распространенности инфекционного процесса.
4. Локальная антисептическая обработка. При любых признаках воспаления проводится ежедневная антисептическая обработка зоны выхода кабеля растворами повидон-йода 10% или хлоргексидина биглюконата 0,05–0,5%. В случае экссудации допускается использование тампонов, смоченных антисептиками, или местных ванночек. При стабильном состоянии перед выпиской из стационара пациентов обучают самостоятельному уходу: перевязки выполняются в домашних условиях один раз в 3–4 дня в соответствии с индивидуальным планом ухода, согласованным с лечащим врачом.
5. Хирургическая ревизия и удаление внешней изоляционной фетровой оболочки кабеля в зоне инфекции как оригинальный метод. В случае стойкого воспаления, образования карманов или туннелей показано хирургическое вскрытие зоны инфекции с ее полной санацией, некрэктомией.



Рис. 2. Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при кабель-ассоциированной инфекции у пациентов с имплантированным устройством ДМПК

Fig. 2. Algorithm of diagnostic and therapeutic measures for driveline infection in patients with implanted long-term MCS devices

Конструктивно у всех применяемых устройств ДМПК вся часть кабеля, находящаяся в толще подкожно-жировой клетчатки, имеет фетровую оплетку, часть кабеля, расположенная снаружи, – только силиконовую оболочку. Одним из уникальных приемов, внедренных в нашей клинике, стало локальное удаление внешней фетровой оболочки кабеля в зоне активного инфицирования. Этот прием применяется при распространении процесса в толщу канала, где одновременно с хирургической санацией раны удаляется сложно подвергаемая антисептической обработке фетровая оболочка, обнажая расположенный под ней силиконовый слой, который может быть легко обработан. Снятие фетровой оплетки позволяет:

1) снизить бактериальную нагрузку;
2) предотвратить капиллярное распространение инфекции по оплетке;
3) обеспечить надежную обработку кабеля антисептиками.

Процесс снятия фетровой оплетки кабеля наглядно продемонстрирован на рис. 5.

Данный подход позволяет добиться устойчивого контроля над инфекцией без необходимости удаления всего устройства и отложить или избежать трансплантации в стабильных случаях. Методика была применена у 6 пациентов с распространением процесса в толще тканей как минимум на 5 см. Это позволило практически ограничить распространение процесса этапом хирургической обработки и первичного вскрытия канала на ту же глубину.

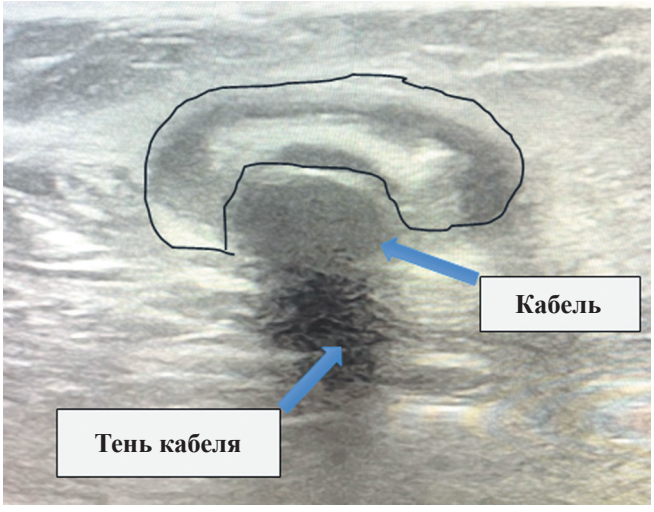


Рис. 3. УЗИ-картина локального воспаления в толще подкожной жировой клетчатки по ходу кабеля управления системы ДМПК. Область выделения – округлое анэхогенное образование с неровными нечеткими контурами с гиперэхогенными включениями, с толщиной слоя до ~4–5 см с признаками воспаления и жидкостным содержимым

Fig. 3. Ultrasound image demonstrating localized inflammation in the subcutaneous adipose tissue along the driveline of a long-term MCS system. The highlighted area shows a rounded anechoic formation with irregular, indistinct margins and hyperechoic inclusions, with a tissue thickness of up to 4–5 cm, consistent with inflammatory changes and fluid accumulation

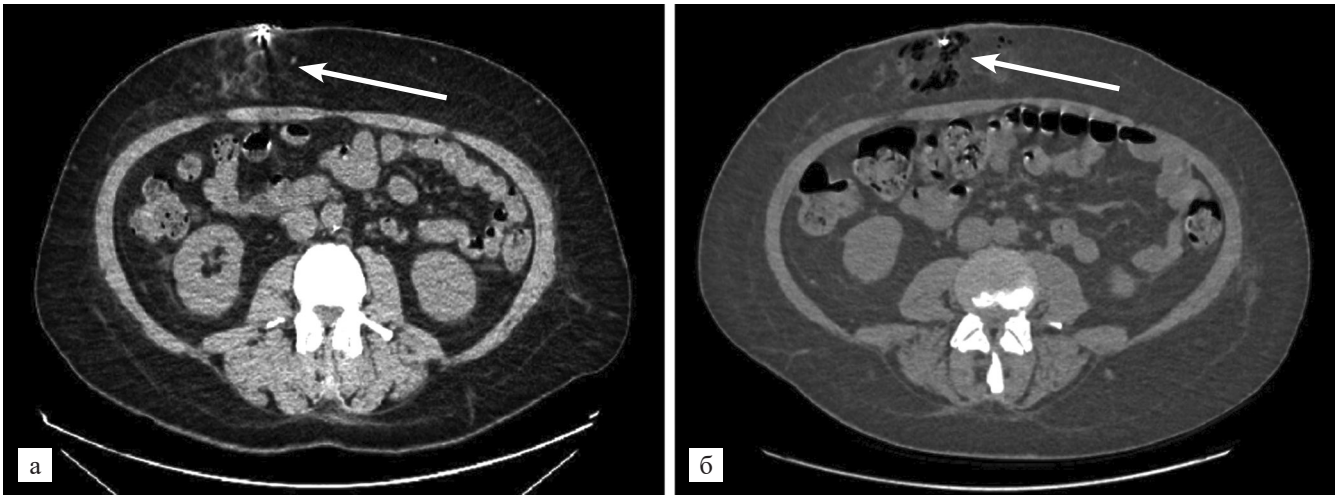


Рис. 4. КТ-картина распространения инфекции в толще подкожной жировой клетчатки по ходу кабеля управления системы ДМПК: а – стрелкой указана область инфильтрации подкожно-жировой клетчатки вокруг кабеля устройства ДМПК; б – стрелкой указана область скопления газа в толще подкожно-жировой клетчатки вокруг кабеля устройства ДМПК

Fig. 4. CT image showing the spread of infection in the subcutaneous adipose tissue along the driveline of a long-term MCS system: a – the arrow indicates an area of infiltration in the subcutaneous adipose tissue surrounding the driveline; б – the arrow indicates gas accumulation within the subcutaneous adipose tissue around the driveline

6. Вакуум-ассистированная терапия (ВАК) после хирургической санации. После вскрытия и ревизии канала с удалением фетрового слоя до здоровых тканей накладывается ВАК-система для контроля инфекции и стимуляции грануляций (рис. 6). В начальный период предпочтительно непрерыв-

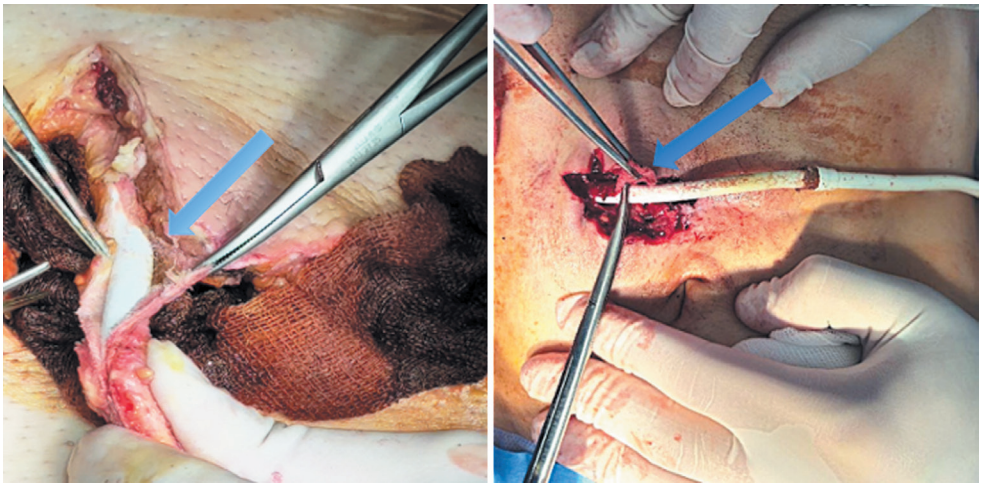


Рис. 5. Удаление внешней фетровой оболочки кабеля в зоне активного инфицирования. Синими стрелками указана фетровая оплетка кабеля, под которой находится силиконовая оболочка

Fig. 5. Surgical removal of the outer felt sheath from the driveline in the area of active infection. Blue arrows indicate the felt covering of the driveline, beneath which lies the silicone layer

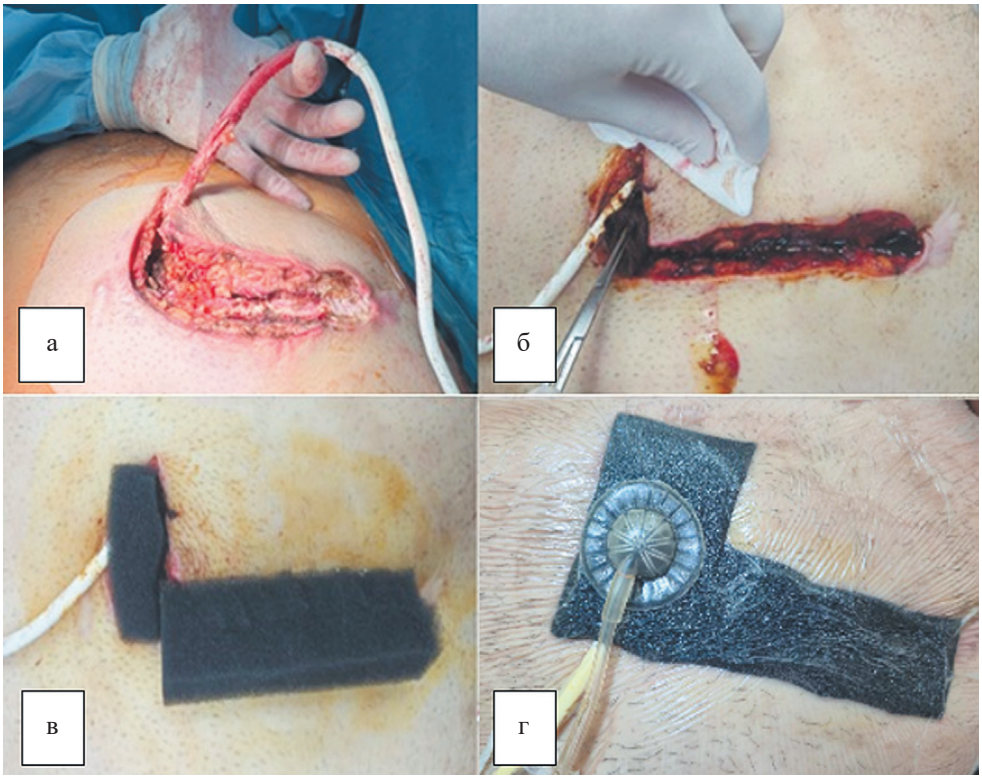


Рис. 6. Этапы хирургического лечения КАИ при распространении процесса в подкожно-жировую клетчатку и продвижением вдоль кабеля: а – вскрытие канала с некрэктомией, санацией и снятием фетровой оплетки кабеля; б – обработка ложа кабеля растворами антисептиков; в – укладка губки ВАК-системы в ложе кабеля; г – вид функционирующей ВАК-системы

Fig. 6. Stages of surgical treatment of DLI spreading through the subcutaneous adipose tissue along the driveline: a – opening of the driveline tunnel with necrosectomy, debridement, and removal of the felt sheath; б – antiseptic treatment of the driveline bed; в – placement of the negative-pressure wound therapy (VAC) sponge in the driveline bed; г – view of the functioning VAC system

ное разрежение порядка – 100–125 мм рт. ст. (при боли/кровоточивости – 75–100 мм рт. ст.), далее по переносимости допускается переменный режим; повязки меняют чаще при активной инфекции (каждые 48–72 ч) и реже на этапе стабилизации (каждые 3–5 суток). При выраженном экссудате/биопленке возможно орошение 0,9% NaCl либо антисептическими растворами по локальным стандартам с экспозицией и циклической аспирацией. Эффективность оценивают по клиническому улучшению (уменьшение эритемы/экссудации, появление зрелых грануляций, контракция краев), лабораторной динамике (снижение CRP/PCT, нормализация лейкоцитов, отрицательные или скудные повторы посевов, отрицательные гемокультуры) и инструментальным признакам (исчезновение полостей/жидкости/газа по УЗИ вдоль кабеля). Переход от ВАК-систем к мазевым повязкам показан при минимальном экссудате, отсутствии гноя/флюктуации и запаха, заполнении грануляциями ≥80–90% дна с глубиной <0,5–1 см и отсутствии карманов, а также при отрицательных или скудных посевах без резистентных штаммов и устойчивой положительной клинико-лабораторной динамике.

7. При распространении инфекции по ходу кабельного канала в сторону грудной стенки или перикарда пациент включается в ургентный лист ожидания трансплантации сердца. Критической считается зона поворота кабеля в области правой реберной дуги – достижение воспалением этой области расценивается как угроза медиастинального распространения и служит показанием к трансплантации (рис. 1). Такой подход позволяет предотвратить развитие глубокой инфекции, минимизировать риск аррозии сосудистых анастомозов и улучшить исходы трансплантации.

Сравнительная оценка эффективности лечения кабель-ассоциированных инфекций у пациентов с длительной механической поддержкой кровообращения

По результатам ретроспективного анализа установлено, что в когорте без алгоритма лечения (2010–2018 гг.) кабель-ассоциированные инфекции были зарегистрированы у 8 пациентов (47,1% от всех имплантаций). Первоначально у всех больных воспалительный процесс соответствовал группе А (локальное поражение), однако у четырех пациентов наблюдалось прогрессирование до группы В, а у одного – развитие глубокой инфекции с вовлечением ложа насоса и перикардиальной полости (группа С), что потребовало экстренной трансплантации сердца. Следует отметить, что в этой когорте единственным противопоказанием к трансплантации сердца у 6 пациентов являлась высокая легочная гипертензия, а у остальных устройства имплантировались как мост к трансплантации.

В группе с применением алгоритма (2022–2025 гг.) общий уровень кабель-ассоциированных инфекций составил 25,6% (10 из 39 пациентов). Все эти случаи изначально относились к категории А (локальное воспаление в зоне выхода кабеля), однако у части пациентов в дальнейшем отмечалось прогрессирование процесса с распространением инфекции вдоль кабеля в подкожной клетчатке до уровня его поворота в правом подреберье, что соответствовало переходу в категорию В. У трех из них процесс достиг так называемой критической точки, что потребовало экстренного включения в лист ожидания на трансплантацию сердца. В одном из этих наблюдений ситуация усугублялась рефрактерной правожелудочковой недостаточностью, а у всех трех пациентов отягощающим фактором был тяжелый сахарный диабет, способствовавший неблагоприятному течению инфекции.

Клинические особенности группы с применением алгоритма лечения КАИ объясняются профилем исходных противопоказаний к трансплантации сердца. Среди всех пациентов в исследуемой группе у 25 (64,1%) основной причиной отказа от трансплантации была выраженная легочная гипертензия, у 3 – онкологическое заболевание, у 3 – мультифокальный атеросклероз, а у 8 – тяжелый сахарный диабет.

В когорте, где применялся алгоритм лечения КАИ, изначально наблюдалось 10 случаев инфекции группы А. В шести наблюдениях имело место распространение до группы В (также на фоне сахарного диабета), однако ни в одном случае процесс не перешел за «критическую точку». Применение обязательной визуализации, целенаправленной антибактериальной терапии, локального удаления фетровой оплетки и ВАК-терапии позволило купировать воспаление на стадии В, предотвратив дальнейшее распространение и необходимость экстренной трансплантации.

Анализ сроков возникновения и длительности госпитального лечения кабель-ассоциированных инфекций

Распределение сроков возникновения КАИ в когортах без алгоритма и с применением алгоритма представлено на рис. 7. Несмотря на различия между группами, общая картина показывает, что в 77,8% случаев КАИ (14 из 18) развивались в первые 180 суток ($p = 0,62$). В группе без алгоритма сроки возникновения кабель-ассоциированных инфекций варьировали от 18 до 360 суток после имплантации устройства. Сверхранние случаи (<30 суток) отмечены у 1 пациента (12,5%).

В интервале 31–90 суток КАИ были зарегистрированы у 3 пациентов (37,5%), в промежутке 91–180 суток – также у 3 пациентов (37,5%), а в период 181–360 суток – у 1 пациента (12,5%). В большинстве случаев (87,5%) КАИ возникали в течение первого полугодия после имплантации, что указывает на выраженную уязвимость этой группы в раннем послеоперационном периоде. Наличие сверхранних инфекций и высокий удельный вес осложнений в интервале до 180 суток могут быть связаны с особенностями конструкции устройства, техники его имплантации и ограниченными возможностями профилактики в исследуемый период.

В группе пациентов с применением алгоритма сроки возникновения КАИ варьировали от 31 до 360 суток после операции. Сверхранние случаи (<30 суток) в исследуемой выборке отсутствовали. В интервале 31–90 суток КАИ были зарегистрированы у 3 пациентов (30%), в промежутке 91–180 суток – у 4 пациентов (40%), а в период 181–360 суток – у 3 пациентов (30%). Таким образом, совокупно 70% всех эпизодов приходились на первые 6 месяцев после имплантации, что, вероятно, отражает сохранение высокого риска КАИ в ранние сроки функционирования устройства.

Отсутствие сверхранних инфекций и визуально более равномерное распределение случаев в пределах первого года наблюдения, вероятно, связано с улучшением техники имплантации, а также с внедрением модифицированного алгоритма профилактики и лечения КАИ.

Сравнительный анализ длительности госпитального лечения пациентов с кабель-ассоциированными инфекциями в обеих когортах и группах распространенности воспалительного процесса выполнен с расчетом средних значений и стандартных отклонений для каждой подгруппы. Результаты анализа отражены в табл. 1.

В группе А средняя продолжительность стационарного лечения в когорте без алгоритма составила 26,4 ± 8,1 дня (n = 8), в когорте с алгоритмом – 20,9 ± 6,5 дня (n = 10). Выявлено достоверное сокращение

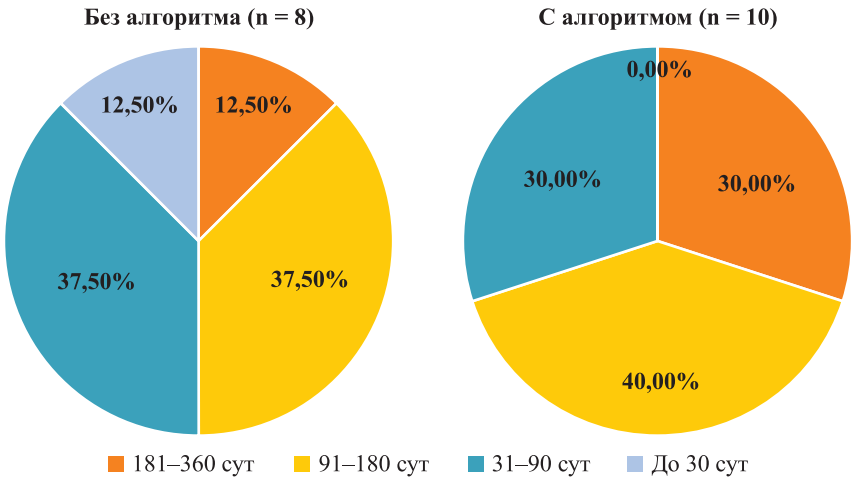


Рис. 7. Распределение сроков возникновения кабель-ассоциированных инфекций в когортах с применением разработанного алгоритма лечения и диагностики КАИ и без его применения (в % от числа пациентов с КАИ)

Fig. 7. Distribution of the timing of DLIs in patient cohorts managed with and without the developed diagnostic and treatment algorithm, expressed as a percentage of patients with DLIs

Таблица 1

Средняя длительность госпитализаций в первый год наблюдения

Average length of hospital stay during the first year of follow-up

Подгруппа	Без алгоритма (среднее ±; n)	С алгоритмом (среднее ±; n)	U-критерий Манна–Уитни (p)
A (исходно)	26,4 ± 8,1 (n = 8)	20,9 ± 6,5 (n = 10)	0,022
B (перешедшие из A)	59,1 ± 9,6 (n = 4)	46,5 ± 10,9 (n = 6)	0,014
C (перешедшие из B)	72 (n = 1)	–	–

Примечание. Подгруппа А представлена всеми пациентами, включенными в исследование на исходном этапе (8 без алгоритма, 10 с алгоритмом). Подгруппы В и С отражают динамику течения заболевания и формировались из пациентов, первоначально относившихся к подгруппе А.

Note. Subgroup A includes all patients enrolled in the study at baseline (8 without algorithm, 10 with algorithm). Subgroups B and C reflect the dynamics of the disease and were formed from patients who were initially assigned to subgroup A.

сроков госпитализации при использовании модифицированного алгоритма (p = 0,022). На данном этапе инфекционный процесс еще носит ограниченный характер, и ведущую роль играет своевременная диагностика, адекватная антибактериальная терапия и динамическое наблюдение. Стандартизация этих этапов в рамках алгоритма позволила добиться значимого уменьшения сроков лечения и предотвращения прогрессирования процесса.

В группе B длительность госпитализации также оказалась существенно ниже на фоне применения алгоритма: 59,1 ± 9,6 дня (n = 4) в когорте без алгоритма против 46,5 ± 10,9 дня (n = 6) при его использовании; различия статистически значимы (p = 0,014). Следует подчеркнуть, что в группе B, где воспаление распространяется по ходу кабеля в подкожно-жировой клетчатке и приближается к «критической точке», алгоритм предусматривал раннюю трансплантацию сердца при распространении инфекционного процесса до этой границы. В рамках настоящего наблюдения трем пациентам была выполнена трансплантация именно превентивно – до перехода процесса через «критическую точку». Такая тактика позволяет предотвращать углубление инфекции к перикарду/ложу насоса и тем самым уменьшает потребность в многоэтапных санациях и продолжительных госпитализациях.

В группе C в когорте без алгоритма зарегистрирован один пациент с длительностью госпитализации по поводу КАИ 72 дня, что иллюстрирует крайне тяжелое течение инфекции и необходимость расширенных хирургических мероприятий. Данный пациент впоследствии был трансплантирован ввиду высокого риска смерти, обусловленного угрозой медиастинального распространения инфекции и системных осложнений; продолжение механической поддержки кровообращения в такой клинической ситуации расценивалось как неприемлемый риск. В когорте с алгоритмом пациентов группы C не наблюдалось, вследствие того что на этапе группы B реализовывалась стратегия ранней трансплантации при достижении «критической точки», что прерывает естественную эскалацию процесса и тем самым предотвращает переход к глубокой форме инфекции.

Во всех сопоставимых подгруппах применение модифицированного алгоритма сопровождалось сокращением сроков стационарного лечения; в группах A и B различия достигли статистической значимости. При переходе процесса из фазы A в фазу B закономерно увеличивалась длительность госпитализации, однако в группе с применением алгоритма этот показатель был достоверно ниже, чем у пациентов без алгоритма. Ключевыми механизмами эффекта являются стандартизованная ранняя верификация распространенности процесса, своевременная хирургическая санация с локальным снятием фетровой оплетки и ВАК-терапией, а также повторная стратификация пациента в лист ожидания на ТС при достижении «критической точки» в случаях отрицательной динамики распространения инфекционного процесса. Это обеспечивает как предотвращение прогрессирования инфекции до глубокой формы (группа C), так и снижение суммарной ресурсозатратности лечения.

Анализ частоты рецидивов кабель-ассоциированных инфекций

Несмотря на выраженное сокращение сроков стационарного лечения при использовании алгоритма лечения КАИ, частота рецидивов инфекции не снижается столь же резко. Это объясняется, в частности, структурой исследуемой когорты: как отмечалось выше, в подгруппе с алгоритмом значительную долю составили пациенты с тяжелым сахарным диабетом, что само по себе является независимым фактором риска инфекционных осложнений. В результате даже при уменьшении длительности госпитализации за счет стандартизованных диагностических и лечебных мероприятий сохраняется определенная склонность к повторным эпизодам в группе A, а в группе B наблюдается лишь частичное снижение их числа. Эти наблюдения потребовали отдельного анализа частоты рецидивов в сравниваемых когортах, представленных в табл. 2.

В проведенном анализе частоты рецидивов кабель-ассоциированных инфекций в течение первого года наблюдения было установлено, что в группе A среднее число рецидивов на пациента составило

Таблица 2

Сравнительный анализ доли пациентов с рецидивами по группам и когортам в первый год наблюдения

Comparative analysis of the proportion of patients experiencing relapses by group and cohort during the first year of follow-up

Группа	Когорта	n	1 рецидив	2 рецидива	≥3 рецидива	p, U-теста Манна–Уитни
A	Без алгоритма	8	0 (0,0%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	p = 0,331
	С алгоритмом	10	3 (30,0%)	4 (40,0%)	3 (30,0%)	
B	Без алгоритма	4	0 (0,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	p = 0,05
	С алгоритмом	6	3 (50,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	

2,38 ± 0,52 в когорте без алгоритма и 2,00 ± 0,82 в когорте с алгоритмом. Медианное значение в обеих подгруппах оказалось одинаковым (2), статистически значимых различий между ними не выявлено (p = 0,331). В то же время в обеих когортах присутствовали пациенты с множественными рецидивами (три и более эпизодов: 3 из 8 против 3 из 10), что отражает наличие группы больных с устойчивым рецидивирующим течением инфекции, вероятно, связанным с выраженными сопутствующими заболеваниями, включая сахарный диабет.

В группе B применение алгоритма сопровождалось снижением числа рецидивов: 2,25 ± 0,50 против 1,17 ± 0,75 (медиана 2 против 1 соответственно). Различия находились на границе статистической значимости (p = 0,05). Структура распределения подтверждает клиническую значимость эффекта: в подгруппе с алгоритмом выявлен случай полного отсутствия рецидивов и не отмечено пациентов с ≥3 эпизодами, тогда как при традиционной тактике такие случаи регистрировались.

В группе C в когорте без алгоритма отмечен единственный пациент, рецидивов у которого не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты подтвердили, что кабель-ассоциированные инфекции являются одной из наиболее частых и клинически значимых проблем у пациентов с длительной механической поддержкой кровообращения. Частота их развития в представленном исследовании составила 32,1%, что сопоставимо с данными отечественных и международных регистров, где этот показатель варьирует от 15 до 40% [7–9, 11, 15].

Наиболее уязвимым периодом для развития инфекционного процесса оказались первые шесть месяцев после имплантации устройства, когда формируется канал выхода кабеля и происходит адаптация мягких тканей к инородной поверхности. Локальные формы инфекции встречались чаще, чем распространенные, однако именно распространенные случаи определяли тяжесть течения и необходимость повторных хирургических вмешательств.

Одним из ключевых факторов, повлиявших на результаты лечения, стало внедрение алгоритма диагностики и лечения КАИ. Применение комплексной схемы, включающей инструментальные методы (УЗИ и КТ), микробиологическую верификацию, антибактериальную терапию, а также стандартизированные хирургические этапы санации, позволило значительно улучшить контроль над инфекционным процессом.

Важным элементом алгоритма явилось удаление фетровой оболочки кабеля при ее вовлечении в воспалительный процесс. Эта мера обеспечивала удаление биопленки, и создавалась предпосылка для полноценной санации раны. Применение ВАК-терапии способствовало ускорению очищения раны и переходу воспалительного процесса в фазу репарации, что подтверждалось сокращением сроков заживления и длительности госпитализации.

Практическое значение разработанного алгоритма заключается в сокращении длительности лечения при локальном воспалении, ограниченном зоной выхода кабеля; уменьшении рецидивов и исключении случаев глубокой формы распространения инфекционного процесса с вовлечением полости перикарда и/или ложа насоса, в том числе благодаря ранней трансплантации сердца, при воспалении с распространением в подкожно-жировую клетчатку и продвижением вдоль кабеля до его поворота в подкожной жировой клетчатке на уровне правого подреберья.

ВЫВОДЫ

Разработанный алгоритм диагностики и хирургического лечения кабель-ассоциированных инфекций обеспечивает снижение частоты рецидивов, сокращает длительность госпитального лечения и уменьшает потребность в повторных санациях. Комплексный подход к диагностике и лечению кабель-ассоциированных инфекционных осложнений повышает эффективность локального контроля инфекции и может рассматриваться как оптимальная стратегия ведения пациентов с длительной механической поддержкой кровообращения.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, Cowger JA, Hall S, Salerno CT et al.* Five-year outcomes in patients with fully magnetically levitated vs axial-flow left ventricular assist devices in the MOMENTUM 3 randomized trial. *JAMA.* 2022; 328 (12): 1233–1242. doi: 10.1001/jama.2022.16197.
2. *Бангаров РЮ, Халилулин ТА, Захаревич ВМ, Галеев ШР, Набиев ГВ.* Длительная механическая поддержка кровообращения: исторический путь, современные достижения и перспективы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2025; 27 (2): 89–99. *Bangarov RYu, Khalilulin TA, Zakharevich VM, Galeev ShR, Nabiev GV.* Long-term mechanical circulatory support: historical development, current achievements and prospects. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2025; 27 (2): 89–99. [In Russ, English abstract].
3. *Иткин ГП, Шохина ЕГ, Шемакин СЮ, Попцов ВН, Шумаков ДВ, Готье СВ.* Особенности длительной механической поддержки кровообращения с помощью насосов непрерывного потока. *Вестник*

трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14 (2): 110–115. *Itkin GP, Shokhina EG, Shemakin SYu, Poptsov VN, Shumakov DV, Gautier SV.* Specifics of long-term mechanical circulatory support using continuous-flow pumps. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2012; 14 (2): 110–115. [In Russ, English abstract].

4. *Eichenberger EM, Phadke V, Busch LM, Pouch SM.* Infections in patients with mechanical circulatory support. *Infect Dis Clin North Am.* 2024; 38 (4): 693–712.
5. *Patel CB, Blue L, Cagliostro B, Bailey SH, Entwistle JW, John R et al.* Left ventricular assist systems and infection-related outcomes: a comprehensive analysis of the MOMENTUM 3 trial. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (8): 774–781.
6. *Zinoviev R, Lippincott CK, Keller SC, Gilotra NA.* In full flow: left ventricular assist device infections in the modern era. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7 (5): ofaa124. doi: 10.1093/ofid/ofaa124
7. *Zhou S, Yang G, Hou H, Zhang M, Grady KL, Chenoweth CE;* Michigan Congestive Heart Failure Investigators. Infections following left ventricular assist device implantation and 1-year health-related quality of life. *J Heart Lung Transplant.* 2023; 42 (9): 1307–1315.
8. *Kusne S, Mooney M, Danziger-Isakov L, Kaan A, Lund LH, Lyster H et al.* An ISHLT consensus document for prevention and management strategies for mechanical circulatory support infection. *J Heart Lung Transplant.* 2017; 36 (10): 1137–1153. doi: 10.1016/j.healun.2017.06.007.
9. *Aslam S, Cowger J, Shah P, Stosor V, Copeland H, Reed A et al.* The ISHLT 2024 infection definitions for durable and acute mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant.* 2024; 43 (7): 1039–1050.
10. *Saeed D, Feldman D, El Banayosy A, Birks E, Blume E, Cowger J et al.* The 2023 ISHLT guidelines for mechanical circulatory support: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2023; 42 (7): e1–e222.
11. *Gustafsson F, Ben Avraham B, Chioncel O, Hasin T, Grupper A, Shaul A et al.* HFA of the ESC position paper on the management of LVAD-supported patients for the non-LVAD specialist healthcare provider (Part 3). *ESC Heart Fail.* 2021; 8 (6): 4425–4443.
12. *Toba FA, Akashi H, Arrecubieta C, Lowy FD.* Role of biofilm in Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis ventricular assist device driveline infections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141 (5): 1259–1264.
13. *Wasilewski G, Wiśniowska-Śmiałek S, Górkiewicz-Kot I, Milaniak I, Kaleta M, Hymczak H et al.* Driveline infection in LVAD patients implanted as destination therapy. *Transplant Proc.* 2024; 56 (4): 860–863.
14. *Koval CE, Stosor V.* AST ID Community of Practice. Ventricular assist device-related infections and solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33 (9): e13552.
15. *Kormos RL, Antonides CF, Goldstein DJ, Cowger JA, Starling RC, Kirklin JK et al.* Updated definitions of adverse events for trials and registries of mechanical circulatory support: a consensus statement of the MCS Academic Research Consortium. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (8): 735–750.

Статья поступила в редакцию 15.10.2025 г.
The article was submitted to the journal on 15.10.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-121-127

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Е.А. Спирина[1], Д.В. Рябцев[1], С.А. Саховский[1], А.К. Солодовникова[1], А.А. Кузнецова[1], А.С. Игнаткина[1], Я.С. Карина[1], 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

В настоящее время имеется высокая потребность в создании инструмента объективной оценки качества донорского сердца, вариантом которой является регрессионная модель факторов риска донора и реципиента, позволяющая прогнозировать результаты операции и увеличить число использования трансплантатов. **Цель исследования:** разработать модель суммарного риска однолетней летальности использования различных категорий доноров с расширенными критериями. **Материалы и методы.** В исследование включили 1500 реципиентов (1281 (85,4%) мужчин и 219 (14,6%) женщин) в возрасте от 9 до 78 лет (медиана составила 49,00 [38,00–56,00]), которым выполнили ортотопическую трансплантацию сердца (ОТС) в Национальном медицинском исследовательском центре трансплантации и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова за 11-летний период – с 01.01.2011 по 31.12.2021. Выполненные трансплантации сердца (n = 1500) были разделены на 2 клинические группы: 1-я группа (основная) – реципиенты, которым была выполнена ОТС от доноров с расширенными критериями (n = 1060; 70,6%); 2-я группа (контрольная) – реципиенты, которым была выполнена ОТС от доноров со стандартными критериями (n = 440; 29,4%) Для определения пригодности донорского сердца к трансплантации использовали критерии Международного общества трансплантации сердца и легких 2023 года. **Результаты.** Методом однофакторного регрессионного анализа были исследованы показатели донора и реципиента. Финальная модель многофакторного анализа включает 5 донорских характеристик (несоответствие веса донора и реципиента, возраст донора, высокую кардиотоническую поддержку, стенотическое поражение коронарных артерий, длительную ишемию трансплантата) и 4 реципиентских показателя (общий билирубин >40, креатинин >110, МНО >1,4, пВА ЭКМО перед ОТС). Наибольшую величину отношения шансов (ОШ) имели: возраст донора, стенотическое поражение коронарных артерий, ишемия трансплантата >6 часов, пВА ЭКМО перед ОТС. Предсказанная однолетняя летальность, численные показатели которой получены способом регрессионного анализа, имеет выраженную корреляцию (R = 0,827; p < 0,001) с наблюдаемой однолетней летальностью. Выполнили также анализ отдаленной выживаемости по группам риска, худшие показатели наблюдали в группе высокого риска. **Заключение.** Статистическая модель демонстрирует достоверный прогноз выживаемости в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде и может быть эффективно применена на этапе оценки донорского сердца и подбора пары «донор–реципиент», что позволит использовать большее количество сердечных доноров и адекватно оценить прогноз реципиента.

Ключевые слова: трансплантация сердца, механическая поддержка кровообращения, ВА ЭКМО, регрессионный анализ.

Для корреспонденции: Спирина Екатерина Александровна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: (968) 048-35-26. E-mail: spirina.ekaterina2011@yandex.ru

Corresponding author: Ekaterina Spirina. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (968) 048-35-26. E-mail: spirina.ekaterina2011@yandex.ru

PREDICTING THE OUTCOME OF HEART TRANSPLANTATION FROM EXPANDED-CRITERIA DONORS USING REGRESSION ANALYSIS

E.A. Spirina[1], D.V. Ryabtsev[1], S.A. Sakhovsky[1], A.K. Solodovnikova[1], A.A. Kuznetsova[1], A.S. Ignatkina[1], Ya.S. Karina[1], 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

There is a growing need for tools that enable objective assessment of donor heart quality. One such approach is the use of regression models incorporating donor and recipient risk factors to predict surgical outcomes and potentially expand the donor pool by increasing the number of transplantations. **Objective:** to develop a model for estimating the total risk of one-year mortality in recipients using different categories of expanded-criteria donors (ECDs). **Materials and methods.** The study included 1,500 recipients who underwent orthotopic heart transplantation (OHT) at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs over an 11-year period, from January 1, 2011, to December 31, 2021. The cohort comprised 1,281 men (85.4%) and 219 women (14.6%), aged 9 to 78 years (median age 49.0 [38.0–56.0] years). The heart transplants performed (n = 1,500) were divided into two clinical groups: group 1 (main group) comprised recipients who underwent OHT from ECDs (n = 1,060; 70.6%); group 2 (control group) included recipients who underwent OHT from standard-criteria donors (n = 440; 29.4%). Donor heart suitability for transplantation was assessed according to the 2023 criteria of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **Results.** Donor- and recipient-related indicators were initially evaluated using univariate regression analysis. The final multivariate regression model included five donor-related factors – donor–recipient weight mismatch, donor age, high-dose cardiotonic therapy, coronary stenosis, and prolonged graft ischemia – and four recipient-related factors – total bilirubin >40 μmol/L, creatinine >110 μmol/L, international normalized ratio (INR) >1.4, and pre-transplant peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (pVA-ECMO). The highest odds ratios were observed for donor age, coronary stenosis, graft ischemia time exceeding 6 hours, and pre-transplant pVA-ECMO support. The predicted one-year mortality rate calculated using regression analysis showed a strong correlation ($R = 0.827$; $p < 0.001$) with the observed one-year mortality rate. Long-term survival was also analyzed across risk groups, with the worst outcomes observed in the high-risk group. **Conclusion.** The proposed statistical model provides a reliable prognostic accuracy for both early and long-term post-transplant survival. Its application at the stages of donor heart evaluation and donor–recipient matching may facilitate the use of a broader donor pool while enabling an objective assessment of recipient prognosis.

Keywords: heart transplantation, mechanical circulatory support, VA-ECMO, regression analysis.

ВВЕДЕНИЕ

В сложившихся условиях дефицита донорских органов на протяжении последних десятилетий использование сердец от доноров с расширенными критериями остается реальным путем повышения доступности ТС, в том числе и у пациентов, нуждающихся в неотложном ее выполнении и/или имеющих прогнозируемую худшую раннюю и отдаленную посттрансплантационную выживаемость [1].

В отечественной практике, в условиях отсутствия возможности широкого применения имплантируемых систем длительной МПК, стратегия использования субоптимальных доноров представляется реальным путем увеличения количества выполняемых ТС. Опыт выполнения ТС отдельными клиническими центрами в современной трансплантологической практике имеет основополагающее значение для принятия решения об использовании донорского органа, по своим параметрам находящегося между «идеальным донором» и «непригодным донором». Имеется высокая потребность в создании инструмента объективной оценки качества донорского сердца, вариантом которой является регрессионная модель факторов риска донора и реципиента, позволяющая прогнозировать результаты операции и увеличить число использования трансплантатов [2, 3].

Цель исследования: разработать модель суммарного риска однолетней летальности, использования различных категорий доноров с расширенными критериями (несоответствие веса донора и веса реципиента, возраст донора старше 55 лет, высокая кардиотоническая поддержка, атеросклероз коронарных артерий, ишемия трансплантата более 5 часов, фракция выброса (ФВ) менее 50%, гипертрофия миокарда левого желудочка более 1,5 см, СЛР, клапанная патология).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 1500 реципиентов (1281 (85,4%) мужчин и 219 (14,6%) женщин) в возрасте от 9 до 78 лет (медиана составила 49,00 [38,00–56,00]), которым выполнили ортотопическую трансплантацию сердца (ОТС) в Национальном медицинском исследовательском центре трансплантации и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова за 11-летний период – с 01.01.2011 по 31.12.2021.

Выполненные трансплантации сердца (n = 1500) были разделены на 2 клинические группы:

– 1-я группа (основная) – реципиенты, которым была выполнена ОТС от доноров с расширенными критериями (n = 1060; 70,6%);
– 2-я группа (контрольная) – реципиенты, которым была выполнена ОТС от доноров со стандартными критериями (n = 440; 29,4%).

Для определения пригодности донорского сердца к трансплантации использовали критерии Международного общества трансплантации сердца и легких 2023 года [4]. Предтрансплантационная клиническая характеристика реципиента и донора представлена в табл. 1.

Таблица 1

Предтрансплантационная клиническая характеристика реципиентов и доноров основной и контрольной групп (n = 1500)

Pre-transplant clinical characteristics of recipients and donors in the main and control groups (n = 1,500)

Показатель		Основная группа (n = 1060)	Контрольная группа (n = 440)	Достоверность различия (p)
Реципиенты сердца				
Возраст, лет	M ± σ Me [Q1; Q3]	46,3 ± 11,0 48,0 [38; 56]	45,8 ± 13,0 48,0 [37,8; 56]	0,448
Пол, женщины (n/%)		173/16,4	46/10,5	0,002
Вес, кг	M ± σ Me [Q1; Q3]	79,5 ± 18,7 79 [66; 92]	79,9 ± 17,0 78 [70; 90]	0,699
Поверхность тела, м^2	M ± σ Me [Q1; Q3]	1,9 ± 0,2 1,9 [1,7; 2,1]	1,9 ± 0,1 1,9 [1,8; 2,0]	1,000
ИМТ, кг/м^2	M ± σ Me [Q1; Q3]	25,9 ± 5,2 25,5 [22,4; 29,4]	25,7 ± 3,9 25,3 [23,1; 28,4]	0,468
ХСН стадии IIБ (n/%)		603/56,8	313/71,1	0,000
ХСН стадии III (n/%)		365/34,4	82/18,7	0,000
ФК по NYHA	M ± σ Me [Q1; Q3]	3,3 ± 0,5 3 [3; 4]	3,2 ± 0,4 3 [2; 3]	0,000
ВА ЭКМО, (n/%)		343/32,4	96/21,8	0,000
ТПГ, мм рт. ст.	M ± σ Me [Q1; Q3]	10,0 ± 4,2 9 [7; 16]	8,8 ± 4,4 8 [6; 12]	0,000
ОЛСС, ед. Вуда	M ± σ Me [Q1; Q3]	3,7 ± 1,2 2,8 [1,7; 4,0]	2,8 ± 1,5 2 [1,7; 3,6]	0,000
Доноры сердца				
Возраст, лет	M ± σ Me [Q1; Q3]	46,3 ± 11,0 48 [38; 56]	38,5 ± 9,9 39 [31; 46,8]	0,000
Пол (n/%)	женщины мужчины	259/24,5 801/75,5	80/18,2 360/81,8	0,01
Пара «донор женщина – реципиент мужчина» (n/%)		114/10,8	29/6,6	0,07
Вес, кг	M ± σ Me [Q1; Q3]	84,1 ± 17,6 80 [70; 90]	79,3 ± 11,7 80 [70; 87,3]	0,000
Отношение «вес донора / вес реципиента»	M ± σ Me [Q1; Q3]	1,0 ± 0,3 1 [0,8; 1,3]	0,9 ± 0,2 1 [0,9; 1,1]	0,000
ОНМК у донора, (n/%)		804/75,8	233/53,0	0,000
ИВЛ, сутки	M ± σ Me [Q1; Q3]	2,5 ± 1,8 2,0 [1; 3]	2,8 ± 3,8 2,0 [1; 3]	0,038
Eurotransplant Heart Transplant Score, балл		26,8 ± 12,4	24,4 ± 10,2	0,000

Примечание. ВА ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация; ТПГ – транспульмональный градиент; ОЛСС – общее легочное сосудистое сопротивление; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Note. ВА ЭКМО – venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; ТПГ – transpulmonary gradient; ОЛСС – total pulmonary vascular resistance; ИВЛ – mechanical ventilation.

Статистический анализ выполнили в программе IBM SPSS Statistics 23 (IBM Inc., США). Методом однофакторного регрессионного анализа в основной группе выявлены факторы однолетней летальности; эти факторы включены в модель многофакторной логистической регрессии. Независимым предикторам однолетней летальности ($p < 0,05$) присвоены баллы на основе относительных коэффициентов шансов (ОШ). Прогнозируемые показатели однолетней летальности были рассчитаны с использованием уравнения регрессии. Группы низкого (10 баллов), среднего (11–15 баллов) и высокого (16 баллов) риска были созданы на основе прогнозируемых показателей смертности в течение года. Выполнили сравнение предсказанной и наблюдаемой летальности по группам. Для проверки точности модели была рассчитана корреляция между прогнозируемыми и наблюдаемыми показателями и рассчитан коэффициент Пирсона (r). Методом Каплана–Мейера изучена отдаленная выживаемость по группам риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Методом однофакторного регрессионного анализа было исследовано 9 показателей субоптимального донора (несоответствие веса донора и веса реципиента, возраст донора старше 55 лет, высокая кардиотоническая поддержка, стенотическое поражение коронарных артерий, ишемия трансплантата более 5 часов, фракция выброса (ФВ) менее 50%, гипертрофия миокарда левого желудочка более 1,5 см, сердечно-легочная реанимация (СЛР), клапанная патология), из них значимыми оказались 5 факторов (табл. 2).

Учитывая возможность влияния факторов реципиента на исход ТС, их также решили включить в исследование. Использовали 8 показателей реципиента (общий билирубин >40, креатинин >110, МНО >1,4, пВА ЭКМО перед ОТС, возраст реципиента старше 65 лет, ИМТ >30 кг/м^2, ТПГ >15 мм рт. ст., ОЛСС >3 ед. Вуда, СД 2-го типа), из них значимыми оказались 4 (табл. 3).

Таблица 2

Однофакторный регрессионный анализ факторов риска донора при ТС от доноров с расширенными критериями (n = 1060)

Univariate regression analysis of donor-related risk factors for heart transplant from using expanded-criteria donors (n = 1,060)

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Несоответствие веса донора и реципиента	1,785 (0,552–1,117)	0,002
Возраст донора старше 55 лет	2,186 (1,669–2,884)	0,000
Высокая кардиотоническая поддержка	1,999 (1,003–3,941)	0,005
Стенотическое поражение коронарных артерий	4,062 (2,070–7,973)	0,000
Ишемия трансплантата >6 часов	1,608 (1,446–1,867)	0,004
Фракция выброса (ФВ) <50%	0,698 (0,386–1,262)	0,234
Гипертрофия миокарда левого желудочка >1,5 см	0,880 (0,585–1,326)	0,542
СЛР	0,899 (0,305–2,649)	0,848
Клапанная патология	0,735 (0,153–3,541)	0,701

Примечание. СЛР – сердечно-легочная реанимация.

Note. СЛР – cardiopulmonary resuscitation.

Таблица 3

Однофакторный регрессионный анализ факторов риска реципиента при ТС от доноров с расширенными критериями (n = 1060)

Univariate regression analysis of recipient risk factors in heart transplant from expanded-criteria donors (n = 1,060)

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Общий билирубин >40, мкмоль/л	1,531 (0,381–0,740)	0,000
Креатинин >110, мкмоль/л	1,528 (0,317–0,879)	0,014
МНО >1,4	1,540 (0,391–0,713)	0,000
пВА ЭКМО перед ОТС	2,277 (6,357–14,440)	0,000
Возраст старше 65 лет	0,290 (0,646–4,317)	0,290
ИМТ >30 кг/м^2	0,468 (0,515–1,356)	0,468
ТПГ >15 мм рт. ст., ОЛСС >3 ед. Вуда	0,680 (0,785–1,450)	0,680
СД 2-го типа	0,406 (0,646–1,193)	0,878

Финальная модель многофакторного анализа включает 5 донорских и 4 реципиентских фактора (c-statistic = 0,64). Наибольшую величину отношения шансов (ОШ) имели: возраст донора, стенотическое поражение коронарных артерий, ишемия трансплантата >6 часов, пВА ЭКМО перед ОТС (табл. 4).

Статистически значимым показателям присвоено количество баллов. Предсказанную летальность рассчитали методом регрессии в зависимости от количества баллов (табл. 5).

Таблица 4

Многофакторный регрессионный анализ факторов риска донора и реципиента при ТС (n = 1060)

Multivariate regression analysis of donor and recipient risk factors in heart transplantation (n = 1060)

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Несоответствие веса донора и реципиента	1,961 (0,690–1,324)	0,001
Возраст донора старше 55 лет	5,852 (0,889–11,184)	0,001
Высокая кардиотоническая поддержка	1,560 (0,908–1,974)	0,001
Стенотическое поражение коронарных артерий	8,142 (0,769–15,695)	0,001
Ишемия трансплантата >6 часов	3,844 (1,497–7,434)	0,001
Общий билирубин >40, мкмоль/л	1,970 (0,662–1,420)	0,001
Креатинин >110, мкмоль/л	1,260 (0,339–0,992)	0,047
МНО >1,4	1,320 (0,566–1,108)	0,043
пВА ЭКМО перед ОТС	3,910 (0,219–6,538)	0,001

Таблица 5

Шкала риска летального исхода в раннем послеоперационном периоде после ТС от субоптимальных доноров (n = 1060)

Risk stratification scale for early postoperative mortality after heart transplantation from suboptimal donors (n = 1,060)

Показатель	Отношение шансов	Баллы
Несоответствие веса донора и реципиента <1,2	1,961	2
Возраст донора 55 лет	5,852	6
Высокая кардиотоническая поддержка	1,560	2
Стенотическое поражение коронарных артерий	8,142	8
Ишемия трансплантата >6 часов	3,844	4
Общий билирубин >40, мкмоль/л	1,970	2
Креатинин >110, мкмоль/л	1,260	1
МНО >1,4	1,302	1
пВА ЭКМО перед ОТС	3,910	4
Максимальное количество баллов	**30**	

Шкала риска доноров и реципиентов	Предсказанная однолетняя летальность, %
10	**11,4**
12	**12,4**
14	**13,6**
16	**15,2**
18	**18,5**
20	**20,3**
22	**22,0**
24	**24,4**
26	**26,0**
28	**28,2**
>29	**>30**

Предсказанная однолетняя летальность, численные показатели которой получены способом регрессионного анализа, имеет выраженную корреляцию (R = 0,827; p < 0,001) с наблюдаемой однолетней летальностью.

В зависимости от степени риска летального исхода в течение года после ТС пациентов разделили на 3 группы: низкого риска (менее 10 баллов), среднего риска (от 11 до 15 баллов) и высокого риска (более 16 баллов). Предсказанная однолетняя летальность была сходной с наблюдаемой летальностью по группам (10,0; 12,2; 14,6%) (табл. 6).

Таблица 6

Распределение реципиентов по группам риска однолетней летальности

Distribution of recipients by 1-year mortality risk groups

	Группа низкого риска	Группа среднего риска	Группа высокого риска
Баллы шкалы риска	<10	11–15	>16
Предсказанная однолетняя летальность (%)	≤11,2	11,2–14,8	>14,8
Наблюдаемая однолетняя летальность (%)	10,0	12,2	14,6
Число факторов риска (%)			
0–1	100	88,2	29
2–3	–	11,8	68,4
4–5	–	–	2,6

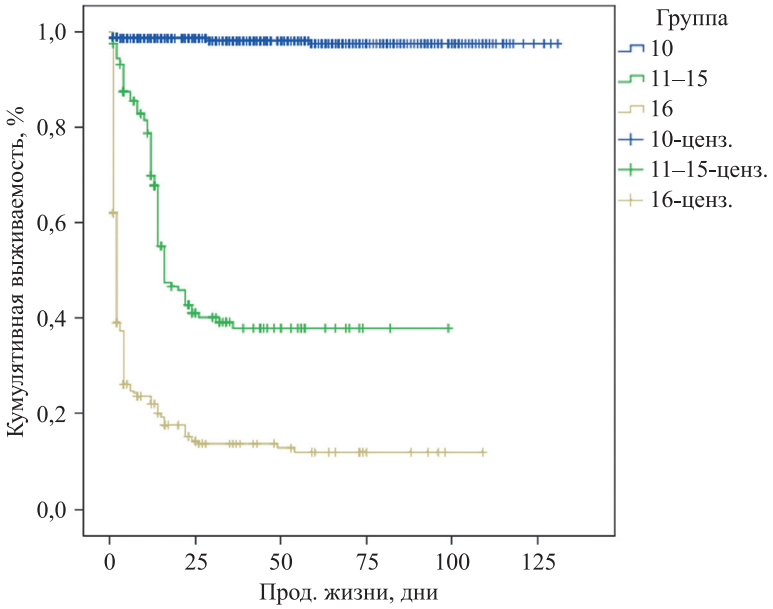


Рис. Отдаленная выживаемость реципиентов сердца при ТС от доноров с расширенными критериями по группам риска

Fig. Long-term survival of heart transplant recipients from expanded-criteria donors stratified by risk group

Выполнили также анализ отдаленной выживаемости по группам риска, худшие показатели наблюдали в группе высокого риска (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях дефицита донорских сердец актуальным остается использование сердец от доноров с расширенными критериями. Имеется предположение, что в случае использования всех предложенных донорских сердец проблема нехватки органов будет решена [5].

В представленном исследовании за период с 01.01.2011 г. по 31.12.2021 г. количество ежегодно выполняемых ТС от доноров с расширенными критериями возросло с 46% (2011 г.) до максимального значения 72,1% (2019 г.). Большую часть донорского пула (70,6%) составляли доноры с расширенными критериями, такими как длительная ишемия сердечного трансплантата, возраст 45–55 лет, наличие сопутствующей, но потенциально корригируемой патологии клапанного аппарата сердца, коронарных артерий, несоответствие между весом донора и весом реципиента более 20%, сниженная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), гипертрофия миокарда ЛЖ, высокая симпатомиметическая поддержка, СЛР, отравление метанолом и их сочетания.

ТС от доноров при наличии одного или нескольких факторов риска может рассматриваться реципиентам, нуждающимся в неотложной операции, и сопровождается увеличением степени риска с высокой вероятностью неблагоприятного исхода трансплантации [6]. В настоящее время не существует четких рекомендаций использования субоптимальных доноров, что привело к различию в подходах к их использованию для ТС между отдельными трансплантационными центрами государственных или межгосударственных систем распределения органов [3, 7].

Увеличение количества трансплантаций сердца во многих трансплантационных центрах совпало с расширением критериев донорства. Результаты ТС от доноров с расширенными критериями противоречивы, демонстрируют сопоставимую или худшую раннюю и отдаленную выживаемость по сравнению с ТС от доноров со стандартными критериями. Очевидно, что на результаты ТС от доноров с расширенными критериями влияют не только характеристики самого донора, но и предтрансплантационные параметры реципиента: возраст, наличие предтрансплантационной МПК, повторный характер оперативного вмешательства, выраженность предтрансплантационной легочной гипертензии и полиорганной дисфункции [2, 8].

С учетом этого представляется целесообразным создание на основе собственного многолетнего опыта и выполнения большого количества ТС от маргинальных доноров статистической модели, прогнозирующей риск ТС от доноров с расширенными критериями, в зависимости от наличия конкретного фактора расширенного донорства, их количества и сочетания с предтрансплантационными факторами реципиента.

На основании однофакторного анализа исследованы факторы риска донора, из которых статистически

значимыми являются 5 факторов: несоответствие веса донора и веса реципиента ($p < 0,002$), возраст донора старше 55 лет ($p < 0,000$), высокая кардиотоническая поддержка ($p < 0,005$), стенотическое поражение коронарных артерий ($p < 0,000$), ишемия трансплантата >6 часов ($p < 0,004$). При анализе факторов риска реципиента значимыми оказались: общий билирубин >40 мкмоль/л ($p < 0,000$), креатинин >110 мкмоль/л ($p < 0,014$), МНО >1,4 ($p < 0,000$), периферическое ВА ЭКМО до ТС ($p < 0,000$). Полученные показатели включили в многофакторную регрессионную модель риска ТС. Наибольшую величину отношения шансов (ОШ) имели: возраст донора, предсуществующее стенотическое поражение коронарных артерий, ишемия трансплантата более 6 часов, периферическое ВА ЭКМО до ТС у реципиента. В нашем исследовании предсказанная однолетняя летальность имела выраженную корреляцию с наблюдаемой однолетней летальностью ($R = 0,827$; $p < 0,001$). При анализе отдаленной выживаемости, также худшие показатели наблюдали в группе высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статистическая модель демонстрирует достоверный прогноз выживаемости в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде и может быть эффективно применена на этапе оценки донорского сердца и подбора пары «донор–реципиент», что позволит использовать большее количество сердечных доноров и адекватно оценить прогноз реципиента.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Wang Y, Cai J, Sun Y, Zhang J, Xie F, Alshirbini MH et al*. Extended donor criteria in heart transplantation: a retrospective study from a single Chinese institution. *J Thorac Dis*. 2018 Apr; 10 (4): 2153–2165. doi: 10.21037/jtd.2018.03.149. PMID: 29850119; PMCID: PMC5949496.
2. *Smits JM, De Pauw M, de Vries E, Rahmel A, Meiser B, Laufer G, Zuckermann A*. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Apr; 31 (4): 387–397. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.005.
3. *Guglin M*. How to increase the utilization of donor hearts? *Heart Fail Rev*. 2015 Jan; 20 (1): 95–105. doi: 10.1007/s10741-014-9434-y. PMID: 24858482.
4. *Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E et al*. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023 May; 42 (5): e1–e141. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.015. Epub 2022 Dec 20. PMID: 37080658.
5. *Russo MJ, Davies RR, Hong KN, Chen JM, Argenziano M, Moskowitz A et al.* Matching high-risk recipients with marginal donor hearts is a clinical effective strategy. *Ann Thorac Surg*. 2009 Apr; 87 (4): 1066–1071. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.020.
6. *Eisen HJ*. Adverse outcomes from the use of older donor hearts in cardiac transplant recipients: the pros and cons of expanded donor criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5; 43 (9): 1562–1564. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.005.
7. *Khasati N, Barnard J, Bittar MN, Machaal A, Waterworth P, Yonan N*. Donor heart selection: Wythenshawe experience. *Transplant Proc*. 2005 Mar; 37 (2): 1331–1332. Cite this article as: *Wang Y, Cai J, Sun Y, Zhang J, Xie F, Alshirbini MH, Shi J, Dong N*. Extended donor criteria in heart transplantation: a retrospective study from a single Chinese institution. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (4): 2153–2165. doi: 10.21037/ jtd.2018.03.149.
8. *Wittwer T, Wahlers T*. Marginal donor grafts in heart transplantation: lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int*. 2008 Feb; 21 (2): 113–125. doi: 10.1111/j.1432-2277.2007.00603.x.

Статья поступила в редакцию 25.12.2025 г.
The article was submitted to the journal on 25.12.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-128-137

ФАКТОРЫ РИСКА ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ МИОКАРДА В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Ю.В. Сазонова, П.А. Федотов, М.А. Борцова, М.А. Симоненко, Л.О. Корнева, Д.А. Килина, А.С. Головкин, О.В. Калинина, М.Ю. Ситникова, Г.В. Николаев, М.А. Карпенко

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

Цель: определить факторы риска развития гуморального отторжения миокарда (ГОМ) в течение первого года после трансплантации сердца (ТС). **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 162 пациента, перенесших ТС в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2010–2024 гг. Анализ включал клинико-лабораторные, иммунологические и морфологические данные. Мониторинг сенсибилизации проводился методом мультиплексного анализа Luminex и твердофазного ИФА. Диагностика ГОМ осуществлялась на основе эндомиокардиальной биопсии с морфологическим и иммуногистохимическим анализом, в соответствии с классификацией ISHLT (2013). Гемодинамически значимое отторжение определяли при наличии AMR II–III в сочетании с признаками дисфункции трансплантата и/или выявлением донорспецифических антител (DSA). Пациенты были распределены на три группы: 1-я – без признаков ГОМ (контроль); 2-я – с изолированными морфологическими признаками ГОМ (AMR II); 3-я – с гемодинамически значимым ГОМ (AMR III или AMR II в сочетании с DSA и/или дисфункцией трансплантата по данным ЭхоКГ). Для оценки факторов, ассоциированных с развитием ГОМ, применен дискриминантный анализ. **Результаты.** Морфологические признаки ГОМ выявлены у 36,2% пациентов, из них у 9,9% – гемодинамически значимое отторжение, потребовавшее специфической терапии. У пациентов с ГОМ до ТС достоверно чаще наблюдалась высокая сенсибилизация к HLA I и II классов (MFI >5000; $p < 0,05$), после ТС в течение 6–12 месяцев сохранялось статистически значимое превышение уровня *de novo* антител по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Также у пациентов с ГОМ установлена ассоциация между сниженной концентрацией такролимуса в первые 2 недели ($p = 0,002$) и меньшими дозами антиметаболитов в первый месяц ($p < 0,001$) после ТС. Дискриминантный анализ 15 переменных позволил построить дискриминантную модель, включившую 9 значимых признаков и позволяющую статистически достоверно различать пациентов с гемодинамически значимым отторжением от остальных групп: $F(18,222) = 12,463$; $p < 0,00001$. **Заключение.** Высокий уровень сенсибилизации к HLA до трансплантации, субоптимальные уровни иммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде, а также предикторы, включенные в модель дискриминантного анализа, ассоциированы с повышенным риском развития гемодинамически значимого ГОМ. Разработанная модель может быть использована для стратификации риска и индивидуализации наблюдения в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация сердца, факторы риска гуморального отторжения, донорспецифические антитела.

Для корреспонденции: Сазонова Юлия Вячеславовна. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (911) 250-29-37. E-mail: yulia.via.sazonova@gmail.com

Corresponding author: Yulia Sazonova. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (911) 250-29-37. E-mail: yulia.via.sazonova@gmail.com

RISK FACTORS FOR HUMORAL MYOCARDIAL REJECTION DURING THE FIRST YEAR AFTER HEART TRANSPLANTATION

Yu.V. Sazonova, P.A. Fedotov, M.A. Bortzova, M.A. Simonenko, L.O. Korneva, D.A. Kilina, A.S. Golovkin, O.V. Kalinina, M.Yu. Sitnikova, G.V Nikolaev, M.A. Karpenko
Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to identify risk factors for antibody-mediated myocardial rejection (AMR) during the first year following heart transplantation (HT). **Materials and methods.** This retrospective study included 162 patients who underwent HT at Almazov National Medical Research Centre between 2010 and 2024. Clinical, laboratory, immunological, and morphological data were analyzed. Sensitization was assessed using Luminex multiplex assays and solid-phase ELISA. AMR was diagnosed based on endomyocardial biopsy with morphological and immunohistochemical evaluation in accordance with the 2013 ISHLT classification. Hemodynamically significant rejection was defined as AMR II–III in combination with graft dysfunction and/or the presence of donor-specific antibodies (DSA). Patients were stratified into three groups: (1) no sign of AMR (control); (2) isolated morphological signs of AMR (AMR II); and (3) hemodynamically significant AMR (AMR III, or AMR II with DSA and/or echocardiographic evidence of graft dysfunction). Discriminant analysis was used to evaluate the factors associated with the development of AMR. **Results.** Morphological signs of AMR were identified in 36.2% of patients, including 9.9% with hemodynamically significant rejection requiring specific therapy. Patients with AMR before HT showed significantly higher sensitization to HLA class I and II antigens (MFI >5000; $p < 0.05$), and following HT, a statistically significant excess of *de novo* antibodies persisted for 6–12 months compared with the control group ($p < 0.05$). In addition, AMR was associated with lower tacrolimus levels during the first two weeks after HT ($p = 0.002$) and reduced antimetabolite doses in the first month post-transplant ($p < 0.001$). Discriminant analysis of 15 variables yielded a model incorporating 9 significant predictors, enabling statistically reliable differentiation of patients with hemodynamically significant rejection from other groups ($F(18,222) = 12.463$; $p < 0.00001$). **Conclusion.** High levels of HLA sensitization before transplantation, suboptimal immunosuppression in the early postoperative period, and predictors identified in the discriminant analysis model are associated with an increased risk of developing hemodynamically significant AMR. The proposed model may be used for risk stratification and to individualize post-transplant follow-up.

Keywords: heart transplantation, antibody-mediated rejection risk factors, donor-specific antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные заболевания являются лидирующими причинами летальности во всем мире [1]. Для пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности трансплантация сердца (ТС) остается единственным эффективным методом лечения [2]. В последние десятилетия благодаря совершенствованию современных хирургических, анестезиологических подходов, развитию методов мониторинга и терапии, а также индивидуализации иммуносупрессивных режимов достигнут значительный прогресс в результатах трансплантации [3].

На фоне развития современной трансплантологии клеточное отторжение миокарда, при условии адекватного подбора пары «донор–реципиент» и эффективного подбора протокола иммуносупрессивной терапии, основанного на индивидуальном иммунологическом риске реципиента, уже не является лидирующей причиной летальности после ТС даже в ранние сроки после операции [4].

Вместе с тем, согласно данным международных регистров, частота гуморального отторжения миокарда (ГОМ) продолжает оставаться неизменной. Многими авторами подчеркивается, что не только гемодинамически значимые гуморальные кризы, но и его субклинические формы приводят как к дисфункции и потере трансплантированного органа, так и к болезни коронарных артерий пересаженного сердца [5].

Проблема ГОМ заключается в отсутствии единых стандартизованных подходов к своевременной диагностике, а следовательно, и к профилактике и лечению данного осложнения. Необходимость терапии гемодинамически значимого ГОМ высокой степени (AMR III) в большинстве случаев не вызывает сомнений. Однако тактика ведения пациентов с ГОМ невысоких степеней (AMR I–II) в отсутствие клинически значимой дисфункции или циркулирующих DSA остается предметом дискуссии.

Как результат, частота встречаемости данного вида отторжения, по данным мировой литературы, колеблется от 10 до 20% и сопровождается достоверным увеличением неблагоприятных исходов [6].

Гистологические и иммуногистологические критерии ГОМ были разработаны международным обществом трансплантации сердца и легких ISHLT и включали в себя макрофагальную и нейтрофиль-

ную инфильтрацию, отек эндотелия, отложения иммуноглобулинов и комплемента, в частности C4d на капиллярах эндотелия. При этом критерии для постановки диагноза гемодинамически значимого ГОМ основаны на комбинации нескольких факторов, включающих в себя как патологические находки биоптатов трансплантированного сердца (гистологические и иммуногистохимические), так и миокардиальную дисфункцию трансплантата, а также наличие донорспецифических циркулирующих антител в крови реципиента [7].

Факторы риска развития ГОМ активно изучаются. К числу предполагаемых предикторов относят пол, возраст, несовместимость по группе крови, причину смерти донора, наличие предсуществующих и донорспецифических антител, комплаентность пациента, наличие индукционной терапии и концентрации иммуносупрессантов [6].

Вместе с тем современные подходы к десенсибилизации и индивидуализации иммуносупрессии существенно изменили прогностическое значение некоторых из них. Так, наличие предсуществующих антител не всегда ассоциируется с повышением риска ГОМ, согласно последним данным ISHLT, при условии применения адекватной профилактической терапии [8].

Также особое внимание следует уделить поиску факторов риска гемодинамически значимого ГОМ, характеризующемуся быстрым прогрессированием, развитием бивентрикулярной дисфункции и высоким риском летального исхода. В связи с этим выявление факторов риска развития именно этой формы ГОМ представляется крайне важной задачей для оптимизации стратификации риска, мониторинга и своевременного вмешательства [9].

В связи с вышесказанным представляется целесообразным провести ретроспективный анализ клинико-лабораторных и иммунологических факторов риска развития гемодинамически значимого гуморального отторжения миокарда в течение первого года после трансплантации сердца.

Цель исследования: выявление факторов риска криза ГОМ в течение первого года после ТС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включено 162 реципиента после ТС, наблюдающихся в ФГБУ «Научно-исследовательский медицинский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Критериями включения в исследование являлись: пациенты, перенесшие ТС в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с 2010-го по 2024 год, возраст старше 18 лет, согласие пациентов на проведение исследования. Критериями исключения были: возраст младше 18 лет, отказ от включения в исследование.

Выполнение клинических и биохимических исследований крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Arhitect. Мониторинг концентрации в крови ингибиторов кальциневрина осуществлен на автоматическом анализаторе Luminex иммунофлюоресцентным методом. Концентрация ингибиторов кальциневрина оценена в точке С(0), через 12 часов после последнего приема препарата. Выявление антител (АТ) к HLA I и II класса до и после ТС выполнено методами твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) и мультиплексного анализа (Luminex). Уровень сенсибилизации реципиентов оценен по проценту панель-реактивных антител (PRA). Определение PRA проведено расчетным методом и с помощью программного обеспечения Match IT antibody, Immucor для методики Luminex. Высокосенсибилизированными пациентами считались пациенты с уровнем АТ к HLA более 10% и более 5000 MFI.

Методы инструментальной диагностики криза гуморального отторжения включали в себя стандартный протокол эхокардиографического исследования сердца (ЭхоКГ), эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) с морфологической и иммуногистохимической оценкой биоптатов.

Все пациенты получали стандартную иммуносупрессивную терапию, включающую в себя ингибиторы кальциневрина (такролимус), антиметаболиты (микофенолата мофетил / микофеноловая кислота), глюкокортикостероиды, а также другую сопроводительную терапию (гипотензивную, антитромботическую и т. д.) по показаниям. Реципиентам в обязательном порядке назначались гиполипидемические препараты, проводилась профилактика цитомегаловирусной инфекции и пневмоцистной пневмонии в первые полгода после операции. Пациентам с высокой степенью предсуществующей сенсибилизации (панель реактивных антител более 10%, MFI более 5000) в обязательном порядке проводился протокол десенсибилизирующей терапии, включающей в себя методы трансфузиологической гемокоррекции (плазмообмен или каскадная плазмофильтрация), введение иммуноглобулина человеческого.

Непосредственно перед ТС выполнялась кроссматч-реакция лимфоцитотоксическим методом.

Диагноз ГОМ основывался на данных гистологического и иммуногистохимического анализа биоптатов миокарда и классифицировался согласно современной классификации (2013–ISHLT). Гемодинамически значимым кризом отторжения, требующим проведения сеансов трансфузиологической гемокоррекции в сочетании с десенсибилизирующей терапией, являлось морфологическое подтверждение криза высокой степени (AMR III) или криз средней степени (AMR II) только в сочетании или с

признаками дисфункции трансплантата по данным эхокардиографического исследования сердца или при выявлении донорспецифических антител в крови реципиента.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics 19,0 и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA). При анализе основных характеристик пациентов использовались и параметрические, и непараметрические критерии. Вероятность $p < 0,05$ считалась достаточной для вывода о достоверности полученных значений. С целью определения переменных, характеризующих исследуемые группы, выполнен пошаговый анализ дискриминантной функции.

Дизайн исследования

Пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – реципиенты без ГОМ (группа контроля), 2-я группа – реципиенты с изолированным выявлением гистологических и иммуногистохимических критериев ГОМ (AMR II), 3-я группа – реципиенты с гемодинамически значимым ГОМ (с AMR III или пациенты с AMR II и выявлением донорспецифических антител и/или наличием дисфункции трансплантата согласно ЭхоКГ-критериям). Факторы риска гуморального отторжения оценивались исходно в группах с наличием и отсутствием ГОМ. Далее был проведен дискриминантный анализ для выявления факторов риска гемодинамически значимого отторжения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 162 пациента, из них мужчин – 71% (115). Ведущими диагнозами, приведшими к развитию терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, являлись: ишемическая кардиомиопатия (ИБС) 50,8% и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) 40,1%. Процент других причин, среди которых встречались рестриктивная кардиомиопатия, пороки сердца, болезни накопления, составил 9,1%.

До трансплантации сердца протокол трансфузиологической гемокоррекции (плазмообмен или каскадная плазмофильтрация) в сочетании с применением иммуноглобулина человеческого был проведен у 3% пациентов с высокой степенью исходной предсуществующей сенсибилизации.

В первый год после оперативного лечения морфологические признаки ГОМ были выявлены у 36,2% (59) реципиентов. Вместе с тем гемодинамически значимое отторжение (группа 3), сопровождающееся признаками дисфункции трансплантата и/или выявлением донорспецифических АТ и потребовавшее проведения протокола десенсибилизирующей терапии и интенсивного лечения, зарегистрировано только у 9,9% (16). У 43 (26,5%) реципиентов (группа 2) изолированные гистологические находки (AMR2) не сопровождались выявлением донорспецифических антител и не привели к снижению сократительной способности миокарда левого и/или правого желудочка или тяжелой диастолической дисфункции. У 103 пациентов из группы контроля в первый год после операции не было зарегистрировано кризов ГОМ.

По основным клиническим, лабораторным, инструментальным показателям и по тяжести течения хронической сердечной недостаточности между группами 1, 2, 3 не было выявлено статистически достоверных различий. В третьей группе наблюдалась тенденция к более низкому возрасту по сравнению с другими группами (медиана 44 года против 52 и 53 лет соответственно). Однако различия не достигли статистической значимости ($p < 0,05$). Основные характеристики реципиентов представлены в табл. 1.

При сравнении групп пациентов с наличием и отсутствием гистологических признаков отторжения не было выявлено статистически значимой разницы по таким факторам риска, как беременность, гемотрансфузии, механическая поддержка кровообращения до ТС (табл. 2).

При анализе иммунологического статуса пациентов в группах сравнения выявлена общая тенденция среди пациентов с ГОМ к повышенному уровню АТ, как без дифференцировки, так и к различным классам HLA. Причем сенсибилизация до 5000 MFI к HLA I и II классов у реципиентов с ГОМ отмечается еще до проведения трансплантации ($p < 0,05$), в то время как для группы сравнения ее наличие не характерно (рис. 1). Максимальные значения АТ отмечаются в группе гуморального отторжения в период до 6 месяцев после ТС и соответствуют уровню более 5000 MFI к HLA I класса, в то время как среди пациентов без отторжения сенсибилизация чаще всего отсутствует, $p = 0,012$ (рис. 2).

В период 6–12 месяцев после трансплантации у больных с гуморальным отторжением общие уровни АТ, АТ *de novo*, а также сенсибилизация к HLA I класса более чем в два раза превышают таковые значения в группе без отторжения, $p < 0,05$ (рис. 3, 4).

Пациенты с ГОМ, так же как больные без отторжения, в большинстве своем нуждались в индукционной терапии, однако иммуноглобулин антитимоцитарный кроличий у таких больных выступал в качестве основного препарата в 4 раза реже, чем у пациентов без отторжения. В группе с гуморальным отторжением только 3,4% пациентов получали данный препарат, в то время как в группе без отторжения этот показатель составил 14%. Разница в частоте применения иммуноглобулина антитимоцитарного кроличьего является статистически значимой ($p = 0,036$) с $\chi^2 = 4,387$, что свидетельствует о различиях

в лечении между группами (табл. 2). Концентрация такролимуса в первые 2 недели после проведения ТС оказалась ниже при наличии отторжения по сравнению с уровнем показателя при его отсутствии (11,4 (8,2; 13,6) и 12,4 (10,1; 15,0) соответственно, p = 0,002). Статистически значимая разница в дозе антиметаболита (p < 0,001) в первый месяц после ТС указывает на то, что пациенты с гуморальным отторжением получают меньшие дозы антиметаболитов в первый месяц после трансплантации (медиана 1000 мг) по сравнению с пациентами без отторжения (медиана 1500 мг), рис. 5.

Таблица 1

Основные характеристики реципиентов

Recipient's characteristics

Показатель		2-я группа (AMR II по данным морфологического исследования), n = 43	3-я группа (AMR II и III), n = 16	1-я группа (пациенты без отторжения), n = 103	p
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]		52 [41; 59]	44 [30; 54]	53 [41; 57]	н/з
Пол мужской, n (%)		29 (67%)	8 (50%)	78 (76%)	н/з
ИМТ, кг/м^2, Me [LQ; UQ]		24 [22; 27]	22 [19; 24]	24 [21; 27]	н/з
Диагноз	ИБС	19 (44%)	3 (19%)	43 (42%)	н/з
	ДКМП	11 (26%)	4 (25%)	25 (24%)	н/з
	Прочие	13 (30%)	9 (6%)	35 (34%)	н/з
UNOS status 1		8 (18,6%)	6 (37%)	10 (9,7%)	н/з
ФВлж, Симпсон (%), Me [LQ; UQ]		23 [18; 25]	23 [14; 27]	22 [17; 27]	н/з
КДОлж, мл, Me [LQ; UQ]		251 [193; 330]	200 [149; 325]	242 [207; 313]	н/з
КСОлж, мл, Me [LQ; UQ]		181 [143; 255]	174 [117; 258]	182 [148; 257]	н/з
ЛСС, ед. Вуда, Me [LQ; UQ]		2,8 [2; 3,7]	3,1 [2,5; 3,6]	2,6 [1,9; 3,4]	н/з
Nt-pro-BNP, пг/мл, Me [LQ; UQ]		3964 [2132; 6260]	3142 [1574; 7381]	3792 [2172; 5714]	н/з

Примечание. 1-я группа – реципиенты без ГОМ (группа контроля); 2-я группа – реципиенты с изолированным выявлением гистологических и иммуногистохимических критериев ГОМ (AMR II); 3-я группа – реципиенты с гемодинамически значимым ГОМ (с AMR III или пациенты с AMR II и выявлением донорспецифических антител и/или наличием дисфункции трансплантата согласно ЭхоКГ критериям); ИМТ – индекс массы тела; ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление; UNOS – классификация статуса неотложности пациентов в листе ожидания трансплантации сердца; Nt-pro_BNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; ФВлж – фракция выброса левого желудочка; КДОлж – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОлж – конечно-систолический объем левого желудочка; ME – медиана; [LQ; UQ] – нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; n – число; н/з – статистически не значимые отличия (p > 0,05).

Note. Group 1, recipients without antibody-mediated rejection (AMR; control group); Group 2, recipients with isolated histological and immunohistochemical evidence of AMR (AMR II); Group 3, recipients with hemodynamically significant AMR (AMR III, or AMR II with donor-specific antibodies and/or echocardiographic evidence of graft dysfunction). ИМТ – body mass index; ЛСС – pulmonary vascular resistance; UNOS – United Network for Organ Sharing urgency status classification; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; ФВлж – left ventricular ejection fraction; КДОлж – left ventricular end-diastolic volume; КСОлж – left ventricular end-systolic volume; ME – median value; [LQ; UQ] – lower (25th) and upper (75th) percentiles; n – number of observations; н/з – no statistically significant difference (p > 0.05).

Таблица 2

Факторы риска гуморального отторжения миокарда

Risk factors for antibody-mediated myocardial rejection

Показатель	Гуморальное отторжение, n = 59	Отторжения нет, n = 103	p
Беременность	18 (31%)	19 (18%)	н/з
Гемотрансфузии до ТС	20 (34%)	30 (29%)	н/з
Механическая поддержка до ТС	11 (19%)	10 (9,7%)	н/з
Сенсибилизация до ТС	15 (25%)	23 (22%)	н/з
Наличие индукции	46 (81%)	84 (82%)	н/з
Иммуноглобулин антитимоцитарный кроличий после ТС	2 (3,4%)	14 (14%)	**0,036**

В рамках общей модели дискриминантного анализа по набору из 15 показателей была применена пошаговая (с включением) процедура построения дискриминантной функции (ДФ). Процедура включила в модель 9 признаков, позволяющих статистически достоверно различать группу отторжения, требующего лечения, от групп без отторжения и отторжения, не требующего лечения, $F(18,222) = 12{,}463$, $p < 0{,}00001$ (табл. 3, рис. 6).

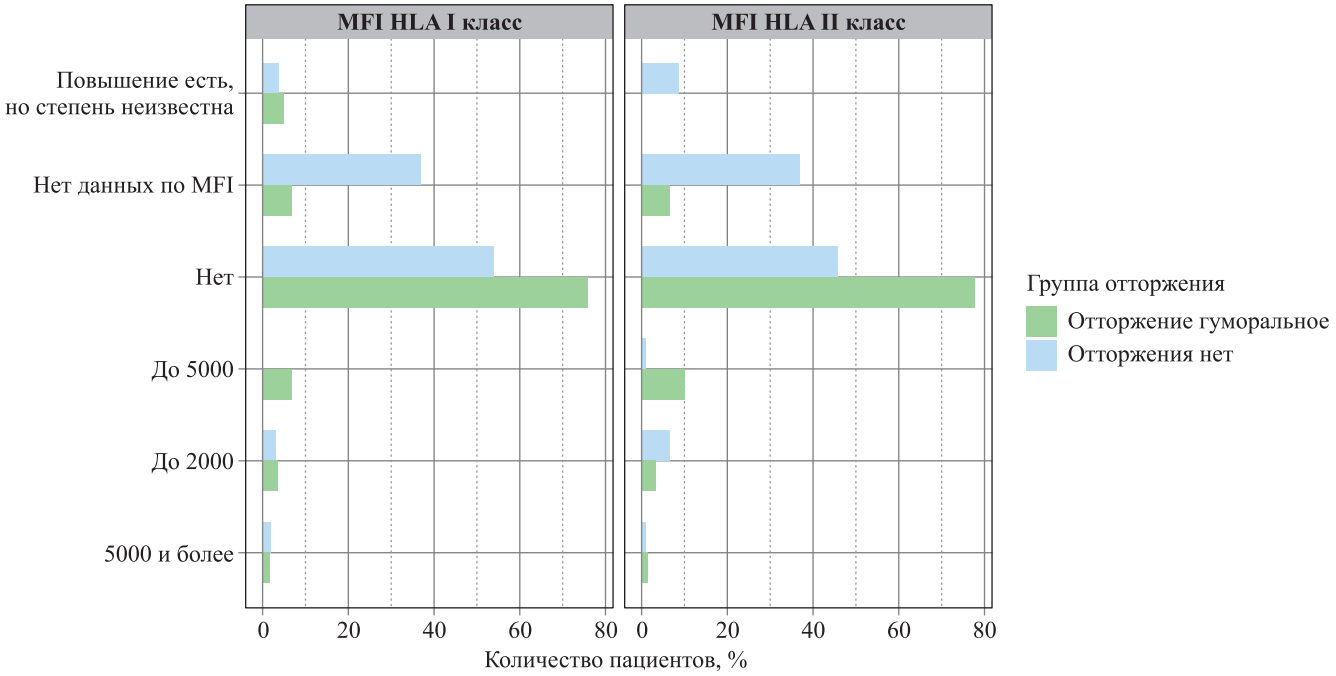


Рис. 1. Уровни MFI к HLA I и II классов до ТС у пациентов с гуморальным отторжением

Fig. 1. Mean fluorescence intensity of antibodies to HLA class I and II before heart transplantation in patients with antibody-mediated rejection

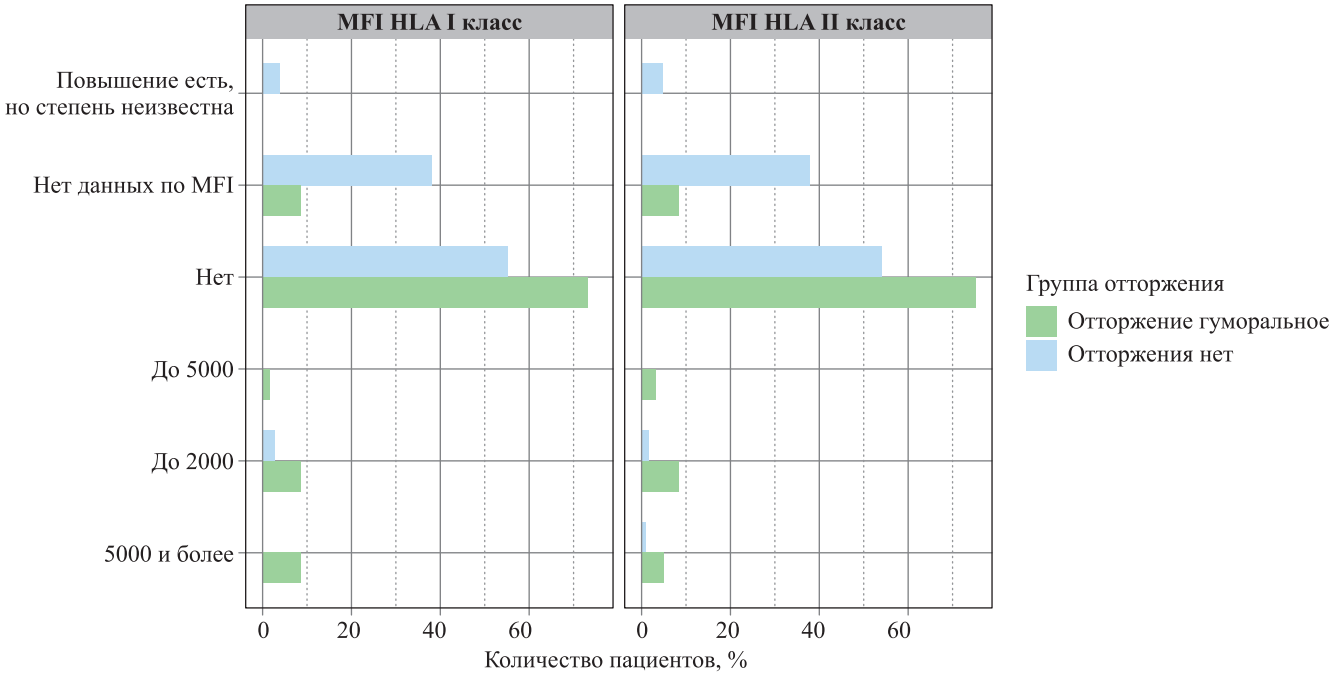


Рис. 2. Уровни MFI к HLA I и II классов до 6 месяцев у пациентов с гуморальным отторжением

Fig. 2. Mean fluorescence intensity of antibodies to HLA class I and II during the first 6 months after heart transplantation in patients with antibody-mediated rejection

При построении ДФ не выявлено инверсий в группе пациентов с отторжением, требующим лечения. В группе без отторжений выявлено 9 инверсий из 89 пациентов, в группе отторжения, не требующего лечения, 18 инверсий из 30 пациентов. При анализе выявленных инверсий не было обнаружено показателей, являющихся аномальными, требующих исключения. ДФ в 100% случаев позволяет выделить группу реципиентов с отторжением, требующим лечения.

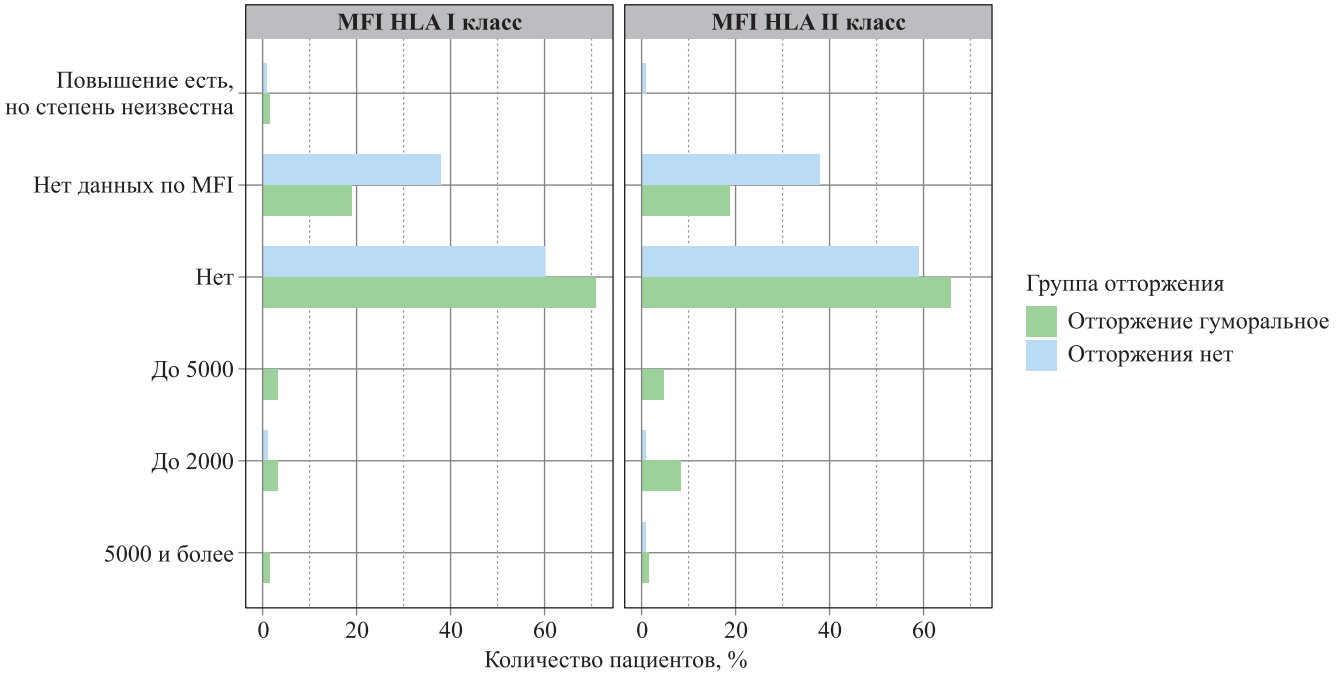


Рис. 3. Уровни MFI к HLA I и II классов 6–12 месяцев у пациентов с гуморальным отторжением

Fig. 3. Mean fluorescence intensity of antibodies to HLA class I and II at 6–12 months after heart transplantation in patients with antibody-mediated rejection

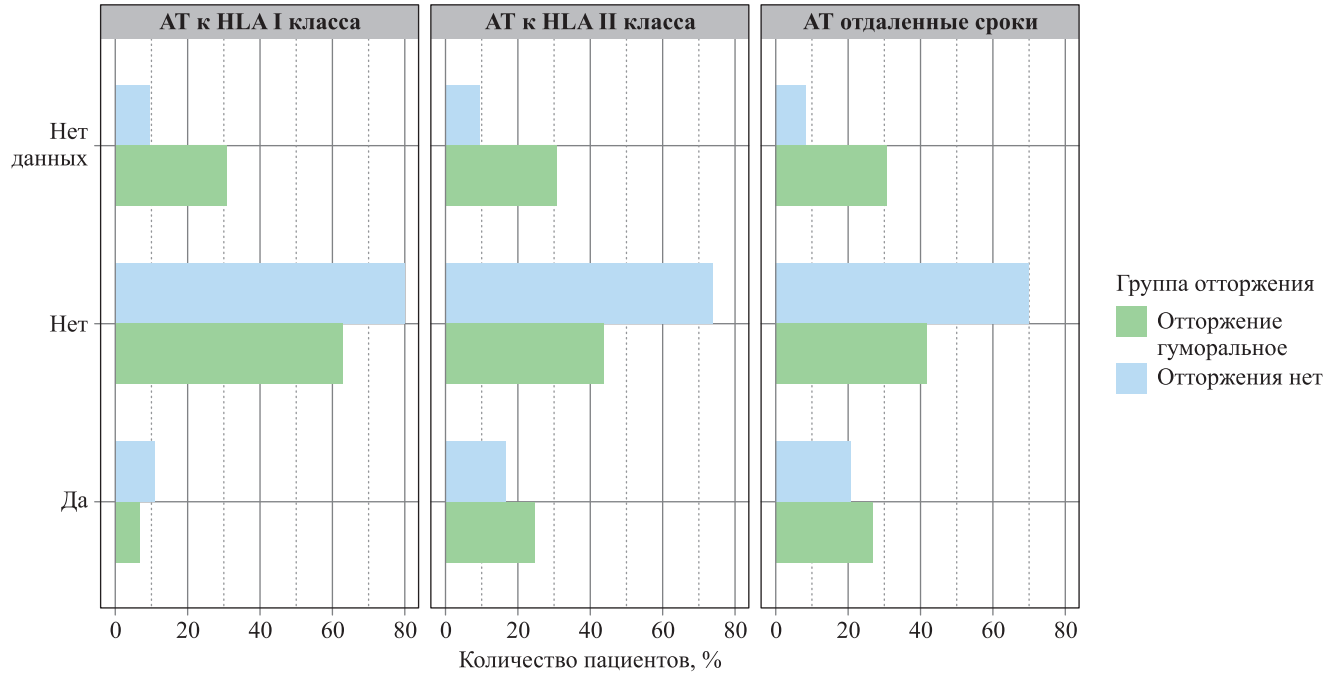


Рис. 4. Уровни АТ и *de novo* АТ 6–12 месяцев у пациентов с гуморальным отторжением

Fig. 4. Levels of pre-existing anti-HLA antibodies and *de novo* anti-HLA antibodies at 6–12 months after heart transplantation in patients with antibody-mediated rejection

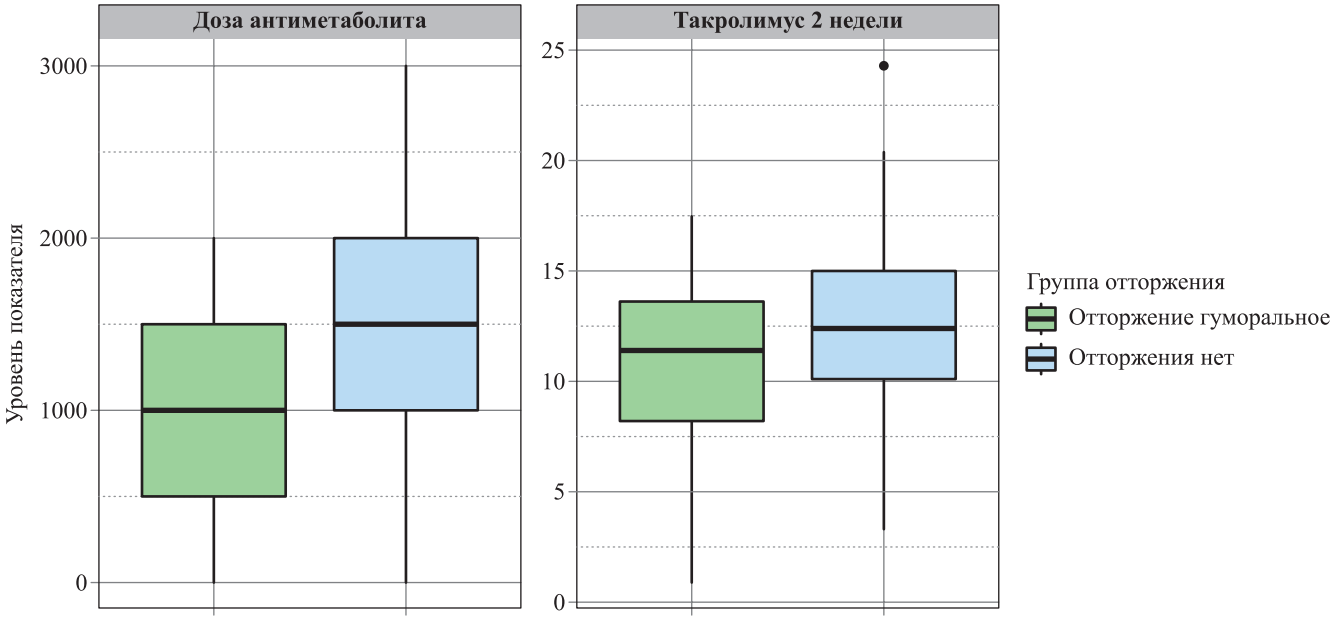


Рис. 5. Дозировка антиметаболитов и минимальная концентрация такролимуса через 2 недели после трансплантации сердца в группах с отторжением и без отторжения

Fig. 5. Antimetabolite dosing and tacrolimus trough level 2 weeks after heart transplantation in rejection and non-rejection groups

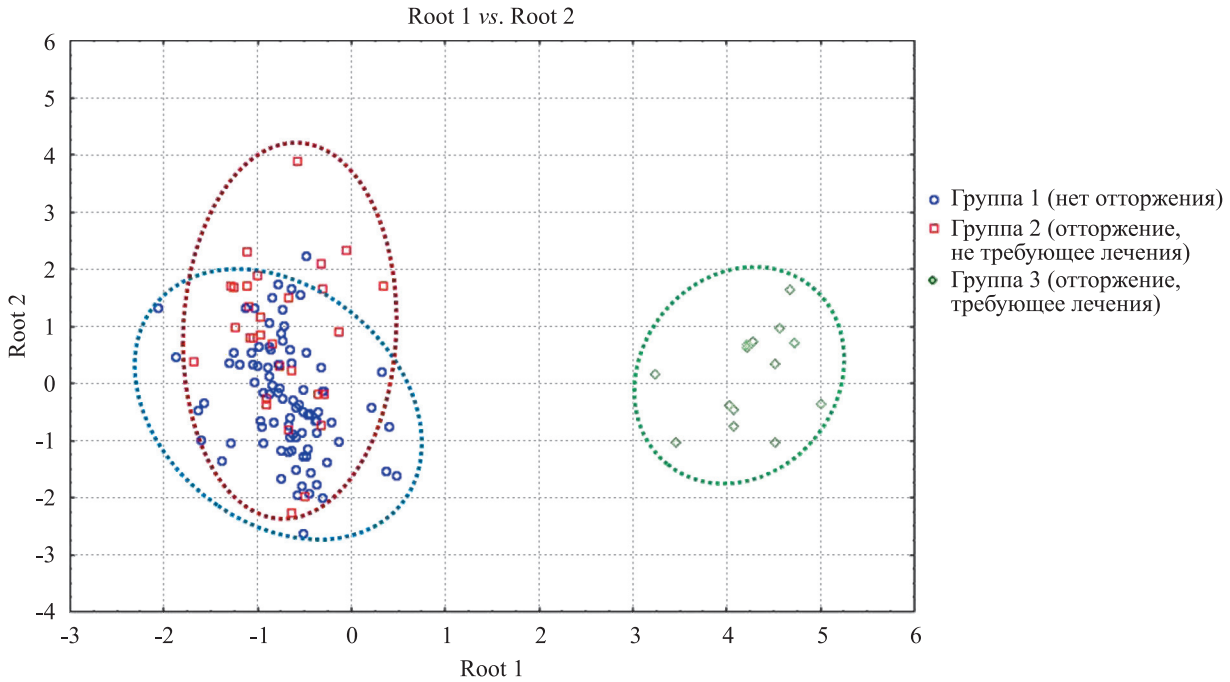


Рис. 6. Графическое изображение дискриминантной модели

Fig. 6. Graphical representation of the discriminant model

ОБСУЖДЕНИЕ

Гуморальное отторжение является одним из наиболее неблагоприятных осложнений после ТС, значительно влияющим на выживаемость и отдаленный прогноз [10]. Данное осложнение остается одной из основных причин не только дисфункции трансплантированного сердца, но и болезни коронарных артерий и внезапной смерти [6, 11]. Частота ГОМ в первые 12 месяцев после ТС может превышать 30%, что подтверждено и нашими данными: признаки ГОМ по критериям ISHLT 2013 года были выявлены у 36,4% реципиентов, при этом у 9,9% отмечались

Таблица 3

Параметры дискриминантного анализа по девяти значимым показателям при Лямбда Уилкса: 0,24739; approx. F(18,222) = 12,463; p < 0,00001

Discriminant analysis parameters for nine significant indicators (Wilks' lambda = 0.24739; approx. F(18, 222) = 12.463; p < 0.00001)

Показатель	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,111)	p	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Десенсибилизация после ТС	0,630422	0,392419	85,93045	0,000000	0,803934	0,196066
Антиметаболит (доза)	0,273039	0,906059	5,75427	0,004190	0,760040	0,239960
Концентрация такролимуса через 2 недели после ТС	0,263866	0,937557	3,69638	0,027918	0,936610	0,063390
Комплаентность	0,259201	0,954430	2,64989	0,075127	0,766998	0,233002
Наличие ранних АТ после ТС	0,256655	0,963899	2,07866	0,129941	0,797085	0,202915
ИМТ	0,262669	0,941829	3,42792	0,035929	0,152929	0,847071
Вес	0,259829	0,952126	2,79062	0,065695	0,130678	0,869322
Пол	0,257379	0,961188	2,24107	0,111135	0,561731	0,438269
Несовпадение по группе крови	0,252805	0,978581	1,21480	0,300684	0,945481	0,054519

признаки гемодинамической значимости и потребности в терапии.

Несмотря на прогресс в разработке неинвазивных методов диагностики эпизодов отторжения трансплантата миокарда, эндомиокардиальная биопсия остается признанным «золотым стандартом» для верификации данного осложнения [12, 13].

Однако и наши результаты подчеркивают клиническую гетерогенность ГОМ: из 59 пациентов с морфологическими признаками ГОМ (AMRII) только 16 потребовали лечения. Это согласуется с современными представлениями, согласно которым бессимптомное течение AMR встречается часто и требует комплексной диагностики с учетом морфологии, эхокардиографии и серологических данных [13].

Одним из интересных наблюдений нашего исследования стало различие в применении индукционной терапии: только 3,4% пациентов с ГОМ получали антитимоцитарный иммуноглобулин кроличий по сравнению с 14% в группе без отторжения ($\chi^2 = 4{,}387$; $p = 0{,}036$). Это может свидетельствовать о потенциально протективной роли более интенсивной индукционной терапии у сенсибилизированных пациентов. Более ранние исследования также указывают на эффективность антитимоцитарного иммуноглобулина кроличьего в профилактике ГОМ у пациентов с высоким иммунологическим риском [14].

В анализе факторов риска особое внимание уделено роли донорспецифических антител (DSA). Установлено, что наличие АТ I класса или одновременно I и II классов ассоциировано с наибольшим риском гемодинамически значимого AMR. Эти данные подтверждают международные рекомендации, в которых подчеркивается необходимость мониторинга DSA не только до, но и в течение первого года после трансплантации солидных органов [2, 8, 15].

Мы установили, что у пациентов с AMR до ТС чаще выявлялись АТ (MFI до 5000), в то время как в контрольной группе сенсибилизация почти не встречалась. Титры АТ были наибольшими в первые 6 месяцев у пациентов с ГОМ, а во втором полугодии их концентрация оставалась в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Это подчеркивает необходимость проспективного иммунологического скрининга как до, так и после трансплантации сердца.

Важным результатом работы стало применение дискриминантного анализа по 15 клинико-иммунологическим признакам с целью прогнозирования гемодинамически значимого отторжения. Модель, включающая 9 значимых переменных, продемонстрировала высокую точность в различении пациентов с отторжением, требующим лечения, и остальных групп ($F(18,222) = 12{,}463$, $p < 0{,}00001$). Полученные результаты свидетельствуют о потенциале данного метода в клинической стратификации риска гемодинамически значимого ГОМ и в разработке индивидуализированных алгоритмов наблюдения и терапии.

Итогом исследования стало выявление ключевых факторов, ассоциированных с ГОМ: высокий уровень предсуществующей сенсибилизации, недостаточная индукционная терапия, неадекватный контроль иммуносупрессии и наличие *de novo* АТ. Эти параметры могут лечь в основу разработки шкалы иммунологического риска и персонализированных алгоритмов наблюдения.

Будущее трансплантационной медицины – в интеграции молекулярных технологий, предиктивного анализа и персонализированной медицины. Определение факторов риска гемодинамически значимого ГОМ и создание стратификационной модели – важный шаг к увеличению продолжительности жизни реципиентов и снижению частоты осложнений, та-

ких как дисфункция трансплантата и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая HLA-сенсибилизация до трансплантации, субоптимальные уровни иммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде и развитие *de novo* антител в течение первого года после ТС ассоциированы с повышенным риском ГОМ. Построенная дискриминантная модель на основе ключевых клинико-иммунологических показателей может использоваться для стратификации риска и индивидуализации мониторинга пациентов. Результаты подчеркивают необходимость мониторинга и оптимизации иммуносупрессии у пациентов с высоким иммунологическим риском. Дальнейшие исследования целесообразно направить на валидацию модели, оценку терапии и изучение долгосрочных эффектов иммуномониторинга на исходы трансплантации.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-20016, https://rscf.ru/project/24-15-20016/ и за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда (Договор № 24-15-20016 от 24.05.2024).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Sadeghpour Tabaei A, Hashemi P*. Intra-operative Risk Factors Affecting Mortality after Heart Transplantation: A Referral Center Experience in Iran. *Iran J Med Sci*. 2024; 49 (6): 359–368. doi: 10.30476/ijms.2023.99165.3122, PMID: 38952641.
2. *DeFilippis EM, Kransdorf EP, Jaiswal A, Zhang X, Patel J, Kobashigawa JA et al*. Detection and management of HLA sensitization in candidates for adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2023; 42 (4): 409–422. doi: 10.1016/j.healun.2022.12.019.
3. *Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D et al*. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report – 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2021; 40 (10): 1060–1072. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.021, PMID: 34446355.
4. *Shah KB, Flattery MP, Smallfield MC, Merinar G, Tang DG, Sheldon EH et al*. Surveillance Endomyocardial Biopsy in the Modern Era Produces Low Diagnostic Yield for Cardiac Allograft Rejection. *Transplantation*. 2015; 99 (8): e75–e80. doi: 10.1097/TP.0000000000000615.
5. *Coutance G, Kransdorf E, Aubert O, Bonnet G, Yoo D, Rouvier P et al*. Clinical Prediction Model for Antibody-Mediated Rejection: A Strategy to Minimize Surveillance Endomyocardial Biopsies After Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2022; 15 (10): e009923. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009923, PMID: 36200456.
6. *Kilic A, Weiss ES, Allen JG, Conte J V, Shah AS, Baumgartner WA et al*. Simple score to assess the risk of rejection after orthotopic heart transplantation. *Circulation*. 2012; 125 (24): 3013–3021. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066431, PMID: 22634267.
7. *Chih S, Chruscinski A, Ross HJ, Tinckam K, Butany J, Rao V*. Antibody-mediated rejection: an evolving entity in heart transplantation. *J Transplant*. 2012; 2012: 210210. doi: 10.1155/2012/210210, PMID: 22545200.
8. *Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF et al*. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (5): 537–547. doi: 10.1016/j.healun.2018.01.1291, PMID: 29452978.
9. *Farcas AO, Stoica MC, Maier IM, Maier AC, Sin AI*. Heart Transplant Rejection: From the Endomyocardial Biopsy to Gene Expression Profiling. *Biomedicines*. 2024; 12 (8): 1926. doi: 10.3390/biomedicines12081926, PMID: 39200392.
10. *Saldan A, Mengoli C, Sgarabotto D, Fedrigo M, Angelini A, Feltrin G et al*. Human cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infections occurring early after transplantation are risk factors for antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. *Front Immunol*. 2023; 14: 1171197. doi: 10.3389/fimmu.2023.1171197, PMID: 37256129.
11. *Cross AR, Glotz D, Mooney N*. The Role of the Endothelium during Antibody-Mediated Rejection: From Victim to Accomplice. *Front Immunol*. 2018; 9: 106. doi: 10.3389/fimmu.2018.00106.
12. *Goldberg JF, Mehta A, Bahniwal RK, Agbor-Enoh S, Shah P*. A gentler approach to monitor for heart transplant rejection. *Front Cardiovasc Med*. 2024; 11: 1349376. doi: 10.3389/fcvm.2024.1349376, PMID: 38380175.
13. *Nguyen VP, Kobashigawa JA*. Antibody-medicated rejection after heart transplantation: diagnosis and clinical implications. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 25 (3): 248–254. doi: 10.1097/MOT.0000000000000754, PMID: 32304428.
14. *Zuckermann A, Schulz U, Deuse T, Ruhpawar A, Schmitto JD, Beiras-Fernandez A et al*. Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. *Transpl Int*. 2015; 28 (3): 259–269. doi: 10.1111/tri.12480, PMID: 25363471.
15. *Van den Broek DAJ, Meziyerh S, Budde K, Lefaucheur C, Cozzi E, Bertrand D et al*. The Clinical Utility of Post-Transplant Monitoring of Donor-Specific Antibodies in Stable Renal Transplant Recipients: A Consensus Report With Guideline Statements for Clinical Practice. *Transpl Int*. 2023; 36: 11321. doi: 10.3389/ti.2023.11321, PMID: 37560072.

Статья поступила в редакцию 18.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 18.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-138-146

СВЯЗЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ IgG-АНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ЧЕЛОВЕКА (IgG АНТИ-HLA) С РАЗВИТИЕМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

А.Ю. Гончарова[1], Ю.А. Качанова[1], Н.Н. Колоскова[1], О.Е. Гичкун[1, 2], А.О. Шевченко[1–3]

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

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

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

Цель: изучить связь выявляемых в крови антител HLA с частотой нежелательных событий – смерти и ретрансплантации, а также оценить эффективность специфического лечения дисфункции трансплантированного сердца. **Материалы и методы.** Ретроспективное исследование, основанное на результатах анализа выживаемости и нежелательных событий реципиентов сердца, госпитализированных с признаками недостаточности кровообращения («дисфункции сердечного трансплантата»). Всем реципиентам трансплантированного сердца были выполнены эндомиокардиальная биопсия с исследованием 6 образцов с помощью гистологического и иммуногистохимического методов, коронароангиография и исследование уровня анти-HLA IgG в сыворотке крови с помощью аппарата Luminex. Повторные исследования уровня анти-HLA IgG выполнялись только при выявлении таковых на первом этапе исследования после проведения специфических методов лечения отторжения трансплантата сердца. **Результаты.** В исследование было включено 362 реципиента сердца, наблюдавшихся в стационаре ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в период с января 2018 года по ноябрь 2024 года, в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст 48,1 ± 1,3), средний срок после трансплантации сердца у которых составил 1343,6 ± 125,1 сут (ДИ 95% 1218,5–1408,6), среди которых было 69 лиц женского пола, 293 – мужского. IgG анти-HLA были выявлены у 111 реципиентов (30,7%). Однофакторный анализ выявил достоверную связь нежелательных событий с наличием повторной трансплантации сердца ($p = 0,005$), применением методов механической поддержки кровообращения в периоперационном периоде трансплантации сердца ($p < 0,003$), возрастом моложе 46 лет на момент госпитализации ($p = 0,023$) и содержанием IgG анти-HLA класса II maxMFI выше 5000 ($p = 0,042$). Регрессионный анализ с поправкой на уровень IgG анти-HLA класса II показал, что только исходно повышенные содержания IgG анти-HLA класса II (maxMFI выше 5000) и выявление любых уровней IgG анти-HLA класса II после этиотропного лечения были связаны с риском нежелательных событий. **Заключение.** У реципиентов сердца, госпитализированных с признаками недостаточности кровообращения, обусловленными «дисфункцией сердечного трансплантата», выявление в крови IgG анти-HLA класса II (maxMFI выше 5000), а также наличие остаточного содержания IgG анти-HLA класса II после этиотропного лечения антителоопосредованного отторжения является независимым предиктором нежелательных событий – ретрансплатации сердца и смерти.

Ключевые слова: трансплантация сердца, анти-HLA, антителоопосредованное отторжение трансплантата сердца.

Для корреспонденции: Гичкун Ольга Евгеньевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-38-77. E-mail: Gichkunoe@yandex.ru

Corresponding author: Olga Gichkun. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-38-77. E-mail: Gichkunoe@yandex.ru

ASSOCIATION BETWEEN CIRCULATING ANTI-HLA IgG ANTIBODIES AND ADVERSE EVENTS IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

A.Yu. Goncharova[1], Yu.A. Kachanova[1], N.N. Koloskova[1], O.E. Gichkun[1, 2], A.O. Shevchenko[1–3]

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

[2] Sechenov University, Moscow, Russian Federation

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

Objective: to study the relationship between circulating anti-HLA antibodies and the incidence of adverse events (death and retransplantation) and to evaluate the effectiveness of targeted therapies for graft dysfunction. **Materials and methods.** A retrospective study was conducted among heart transplant recipients hospitalized with signs of circulatory failure (graft dysfunction). All patients underwent coronary angiography, endomyocardial biopsy, and serological testing for anti-HLA IgG antibodies at baseline and, when applicable, after treatment. All heart transplant recipients underwent endomyocardial biopsy with examination of six tissue samples using histological and immunohistochemical techniques, and coronary angiography. Anti-HLA IgG levels in serum were measured using a Luminex device. Follow-up anti-HLA IgG testing was performed only in patients with initially detectable antibodies and after administration of specific therapies for presumed graft rejection. **Results.** The study included 362 heart transplant recipients observed at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs between January 2018 and November 2024. Participants were aged 18–72 years (mean 48.1 ± 1.3 years) with a mean post-transplant follow-up of 1343.6 ± 125.1 days (95% CI 1218.5–1408.6), comprising 69 females and 293 males. Anti-HLA IgG antibodies were detected in 111 recipients (30.7%). Univariate analysis identified significant associations between adverse events and: repeat heart transplantation ($p = 0.005$), perioperative use of mechanical circulatory support ($p < 0.003$), age under 46 years at hospitalization ($p = 0.023$), and anti-HLA II maxMFI above 5000 ($p = 0.042$). Regression analysis adjusted for anti-HLA II levels showed that only initially elevated anti-HLA II maxMFI levels (>5000) and the persistence of any anti-HLA II levels after etiotropic treatment were associated with the risk of adverse events. **Conclusion.** In heart recipients hospitalized with signs of circulatory failure due to graft dysfunction, the presence of anti-HLA II maxMFI titers above 5000 at baseline, as well as residual anti-HLA II titers after etiotropic treatment for antibody-mediated rejection, are independent predictors of adverse events, including retransplantation and death.

Keywords: heart transplantation, anti-HLA, antibody-mediated rejection.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца остается «золотым стандартом» лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности при неэффективности оптимально подобранной медикаментозной терапии и/или невозможности выполнения радикального хирургического лечения на собственном сердце. Несмотря на появление новых методов обследования и лечения реципиентов сердца, развитие дисфункции трансплантата, являющейся причиной частых госпитализаций и увеличивающей риск развития нежелательных событий, остается основной проблемой современной трансплантологии [1].

Жан Доссе открыл антигены главного комплекса гистосовместимости у человека (HLA) как тип белка на лейкоцитах в 1950-х годах. Впоследствии было обнаружено, что антитела к HLA (анти-HLA) являются причиной отторжения у пациентов с трансплантированной почкой [2]. В 1960-х годах Терасаки и Макклелланд разработали тест цитотоксичности лимфоцитов для обнаружения антител к HLA [3]. Со временем были разработаны различные другие методы обнаружения анти-HLA [4].

Система HLA подразделяется на три класса: I класс (A, B, C), II класс (DR, DQ, DP) и III класс, включает различные гены, которые не участвуют в формировании иммунного ответа. Они локализуются в разных участках шестой хромосомы. Экспрессия HLA на поверхности клетки обеспечивает распознавание «своих» клеток и «чужих». Молекулы HLA I класса экспрессируются на всех ядросодержащих клетках, тогда как экспрессия молекул HLA II класса ограничена В-клетками, активированными Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками (АПК). Экспрессия HLA I или II класса на сосудистых эндотелиальных клетках аллотрансплантата может объяснять отторжение, происходящее в присутствии донор-специфических антител (ДСА) I или II класса [5].

Повреждение аллотрансплантата антителами происходит преимущественно через активацию системы комплемента. Связывание антител с HLA приводит к активации C1q и каскада комплемента.

Комплемент-независимое повреждение, вызванное ДСА, также происходит через привлечение воспалительных клеток к Fc-рецепторам и высвобождение воспалительных медиаторов. Антитела к главному комплексу гистосовместимости могут приводить как к прямому повреждению эндотелия капилляров, так и к косвенному повреждению через фиксацию комплемента или привлечение воспалительных клеток к Fc-рецепторам [6]. В результате клеточное воспаление, тромбоз, кровоизлияние и лизис вызывают дисфункцию сердечного аллотрансплантата [7].

Несмотря на различные методы лечения, проблема дисфункции трансплантата сердца и связь формирования патологии трансплантированного сердца с наличием анти-HLA в сыворотке крови до сих пор является предметом исследований. Целью настоящего исследования было изучить связь выявляемых в крови анти-HLAс частотой нежелательных событий – смерти и ретрансплантации, а также оценить эффективность специфического лечения дисфункции трансплантированного сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты, полученные в ходе данного исследования, основаны на обследовании реципиентов сердца, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца (ОТТС) в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Все пациенты в периоперационном и раннем послеоперационном периоде получали индукционную терапию базиликсимабом, а также находились на трехкомпонентной поддерживающей иммуносупрессивной терапии (такролимус, микофенолата мофетил / микофеноловая кислота, метилпреднизолон). Спустя 6 месяцев после трансплантации сердца пациенты переходили на двухкомпонентную поддерживающую иммуносупрессивную терапию (такролимус, микофенолата мофетил / микофеноловая кислота).

При развитии дисфункции сердечного трансплантата пациенты обязательно направлялись на стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, где всем реципиентам сердца были выполнены эндомиокардиальная биопсия с исследованием 6 образцов с помощью гистологического и иммуногистохимического методов, коронароангиография и исследование уровня средней степени интенсивности флуоресценции (maxMFI) IgG анти-HLA в сыворотке крови методом мультиплексного анализа на платформе Luminex®. Повторные исследования уровня IgG анти-HLA выполнялись только при выявлении таковых на первом этапе исследования после проведения специфических методов лечения отторжения трансплантата сердца. Тактика лечения определялась согласно действующим клиническим рекомендациям от 2023 года (пульс-гормональная терапия метилпреднизолоном, терапия иммуноглобулином человеческим, терапевтический плазмообмен, инфузии ритуксимаба) [8].

При выявлении васкулопатии трансплантата сердца выполнялась чрескожная коронарная вазодилатация со стентированием или без стентирования пораженных коронарных артерий.

Проводилась оценка риска развития нежелательных событий в зависимости от различных факторов исследования, таких как возраст, пол, дотрансплантационный диагноз, необходимость применения методов механической поддержки кровообращения (МПК), дооперационные эпизоды отторжения сердечного трансплантата при ретрансплантации. К методам МПК относились: система бивентрикулярного обхода желудочков, дополненного мембранным оксигенатором (ЭКМО); системы длительной механической поддержки кровообращения – аппараты «ABK-H», «HeartMate 3».

После окончания сбора материала все данные исследуемых пациентов были объединены в общую электронную таблицу. Статистический анализ выполнен в программе SPSS 26 (IBM SPSS Inc., США). Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M ± SD) для параметрических и как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) = Q3 – Q1 для непараметрических переменных. При сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Уилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни. Для оценки прогностической значимости показателей уровня анти-HLA на развитие нежелательных событий был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ. Точность прогноза оценена по критерию Хосмера–Лемешова. Качество модели представлено в виде коэффициента детерминации Нэйджелкерка. Статистическая значимость модели оценена по критерию Хи-квадрат Вальда. Для всех критериев критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было выполнено исследование образцов крови 362 реципиентов сердца, которым с 2010-го по 2024 год осуществлена трансплантация сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Период наблюдения в среднем составил 1343,6 ± 125,1 сут (ДИ 95% 1218,5–1408,6).

Средний возраст реципиентов сердца составил 48,1 ± 1,3 года (18–72 года). Среди всех исследуемых пациентов 69 реципиентов сердца были женского пола (19,1%), 293 – мужского (80,9%).

Показанием к выполнению трансплантации сердца стала терминальная стадия хронической сердечной недостаточности, явившаяся следствием следующих заболеваний: ишемическая кардиомиопатия

(ИКМП) в 116 случаях (32%), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) в 211 случаях (58,3%), рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) у 5 пациентов (1,4%), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) у 10 реципиентов сердца (2,8%), развившаяся в посттрансплантационном периоде «дисфункция сердечного трансплантата» (признаки недостаточности кровообращения у пациентов после ОТТС), потребовавшая выполнения ретрансплантации сердца, в 15 случаях (4,1%), перипартальная кардиомиопатия у 3 пациенток (0,8%), аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка у 2 реципиентов сердца (0,6%).

80 пациентам (22,1%) потребовалось применение «моста» к трансплантации сердца – аппараты механической поддержки кровообращения.

Проводилась оценка эпизодов отторжения сердечного трансплантата (как клеточного, так и антителоопосредованного) перед выполнением лабораторной оценки уровня анти-HLA. Так, у 65 реципиентов сердца (17,9%) в анамнезе уже имелись эпизоды отторжения трансплантата сердца, а у 297 пациентов (82,1%) таковых выявлено не было.

Васкулопатия коронарных артерий трансплантированного сердца (БКАПС) по данным коронароангиографии была выявлена у 84 реципиентов сердца (23,2%). При выполнении гистологического исследования эндомиокардиальной биопсии острое клеточное отторжение было диагностировано у 48 пациентов, при этом у 42 реципиентов (11,6%) было выявлено острое клеточное отторжение R1G, у 4 (1,1%) – R2G степени, и у 2 (0,6%) – R3G степени. В ходе выполнения иммуногистохимического исследования эндомиокардиальных биоптатов у 67 реципиентов сердца выявлено острое антителоопосредованное отторжение сердечного трансплантата, из них AMR-1 (I+) было диагностировано у 44 пациентов (12,2%), AMR-1 (H+) – у 15 реципиентов (4,1%) и AMR-2 – у 8 пациентов (2,2%).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В ходе исследования установлено, что пол и эпизоды отторжения, развившиеся у пациентов с дисфункцией сердечного трансплантата, потребовавшей проведения ретрансплантации сердца, не ухудшали прогноз у реципиентов ($p > 0,05$).

Применение методов механической поддержки кровообращения до ОТТС увеличивает риск развития нежелательных событий в посттрансплантационном периоде ($p < 0,003$).

Анализ показал, что у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью вследствие дисфункции сердечного трансплантата риск развития нежелательных событий выше, чем у пациентов с другой предоперационной патологией сердца ($p = 0,005$).

Установлено, что у реципиентов сердца в возрасте от 46 до 72 лет выживаемость достоверно выше, нежели у более молодых реципиентов в возрасте от 18 до 45 лет ($p = 0,023$).

Наличие у реципиента сердца повышенного уровня IgG анти-HLA в сыворотке крови оказывает статистически значимое негативное влияние на прогноз после трансплантации сердца ($p = 0,004$). В данном фрагменте исследования учитывались анти-HLA обо-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Characteristics of the study population

Показатель		Значение
Пол пациента	мужчины	293 (80,9%)
	женщины	69 (19,1%)
Возраст, лет ср. зн. ± ст. откл. доверительный интервал		 48,1 ± 1,3 ДИ 95% 46,7–49,4
Исходный диагноз:		
ИКМП		116 (32%)
ДКМП		211 (58,3%)
РКМП		5 (1,4%)
ГКМП		10 (2,8%)
ДСТ		15 (4,1%)
Перипартальная КМП		3 (0,8%)
Аритмогенная ПЖ кардиомиопатия		2 (0,6%)
Использование МПК		80 (22,1%)
Эпизоды отторжения трансплантата до исследования		65 (17,9%)
БКАПС		84 (23,2%)
Острое клеточное отторжение:		
R0G		314 (86,7%)
R1G		42 (11,6%)
R2G		4 (1,1%)
R3G		2 (0,6%)
Острое антителоопосредованное отторжение:		
pAMR-0		295 (81,5%)
pAMR-1 (I+)		44 (12,2%)
pAMR-1 (H+)		15 (4,1%)
pAMR-2		8 (2,2%)
Наличие анти-HLA		111 (30,7%)

Примечание. БКАПС – васкулопатия коронарных артерий трансплантированного сердца; ДИ – доверительный интервал; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ДСТ – дисфункция сердечного трансплантата; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; КМП – кардиомиопатия; МПК – механическая поддержка кровообращения; ПЖ – правый желудочек; РКМП – рестриктивная кардиомиопатия.

Note. БКАПС – coronary artery vasculopathy; ДИ – confidence interval; ГКМП – hypertrophic cardiomyopathy; ДКМП – dilated cardiomyopathy; ДСТ – cardiac graft dysfunction; ИКМП – ischemic cardiomyopathy; КМП – cardiomyopathy; МПК – mechanical circulatory support; ПЖ – right ventricle; РКМП – restrictive cardiomyopathy.

их классов (как анти-HLA I, так и анти-HLA II), без отдельной оценки преобладания антител к антигенам локусов A, B, C и DR, DQ, DP.

Сводное изображение связи риска развития нежелательных событий с изучаемыми факторами представлено на рис. 1.

Согласно результатам исследования, влияние васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца на риск развития нежелательных событий было статистически не значимым ($p > 0,05$). При исследовании влияния острого клеточного отторжения на риск развития нежелательных событий было определено негативное влияние острого клеточного отторжения, в частности острого клеточного отторжения R1G степени, на прогноз пациента ($p = 0,012$).

В ходе исследования влияния антителоопосредованного отторжения на прогноз реципиентов трансплантированного сердца статистически значимой разницы на момент исследования выявлено не было, однако отмечается тенденция к достоверности ($p = 0,073$).

Влияние острого клеточного и острого антителоопосредованного отторжения на прогноз у реципиентов сердца представлено на рис. 2.

В зависимости от наличия циркулирующих антител к HLA реципиенты сердца, включенные в исследование, были распределены на две подгруппы. В первую вошли пациенты, у которых были выявлены IgG анти-HLA в сыворотке крови (111 реципиентов, 30,7%), во вторую – пациенты, у которых антитела не выявлялись (251 пациент, 69,3%).

Был проведен сравнительный анализ пациентов двух подгрупп, который представлен в табл. 2.

Пациенты двух исследуемых групп не отличались по возрасту, полу, а также по частоте развития у них посттрансплантационных осложнений (острое отторжение трансплантата сердца, васкулопатия коронарных артерий трансплантированного сердца, $p > 0,05$), однако в группе пациентов с выявленными анти-HLA в сыворотке крови чаще применялись методы МПК, а в группе пациентов без анти-HLA было больше реципиентов сердца с сердечной недостаточностью вследствие дилатационной кардиомиопатии в дотрансплантационном периоде ($p = 0,02$).

Установлено, что наличие анти-HLA класса I в сыворотке крови не связано с риском развития посттрансплантационных осложнений (вероятнее всего, ввиду их более редкой выявляемости). Также не было отмечено статистически значимого влияния циркуляции анти-HLA класса II на развитие острого клеточного отторжения и васкулопатии коронарных артерий трансплантированного сердца.

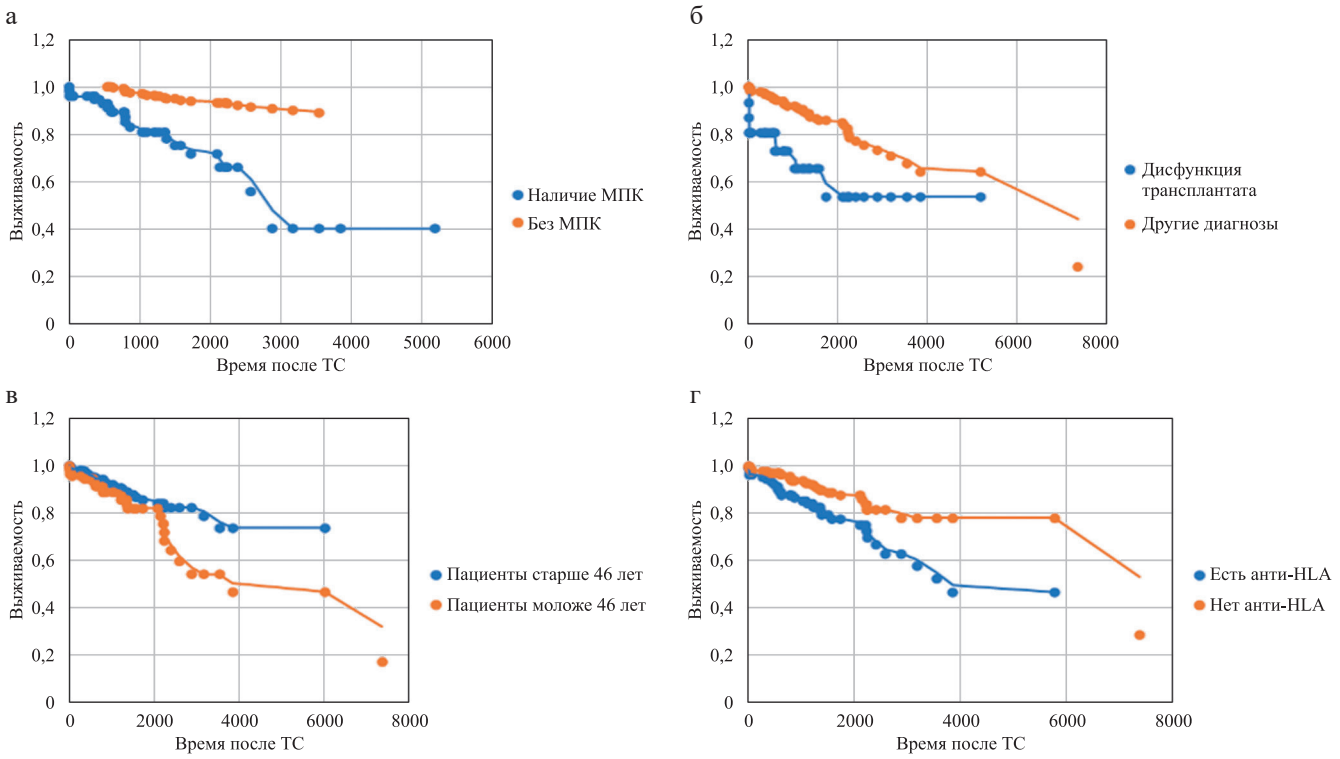


Рис. 1. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий в зависимости от МПК (а), дисфункции сердечного трансплантата как показания для ОТТС (б), возраста (в), наличия анти-HLA двух классов (г). МПК – механическая поддержка кровообращения, ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца

Fig. 1. Comparative analysis of event-free survival depending on MSC (a), graft dysfunction (б), age (в) and presence of anti-HLA antibodies of both class (г). МПК – perioperative mechanical circulatory support; OTTC – orthotopic heart transplantation

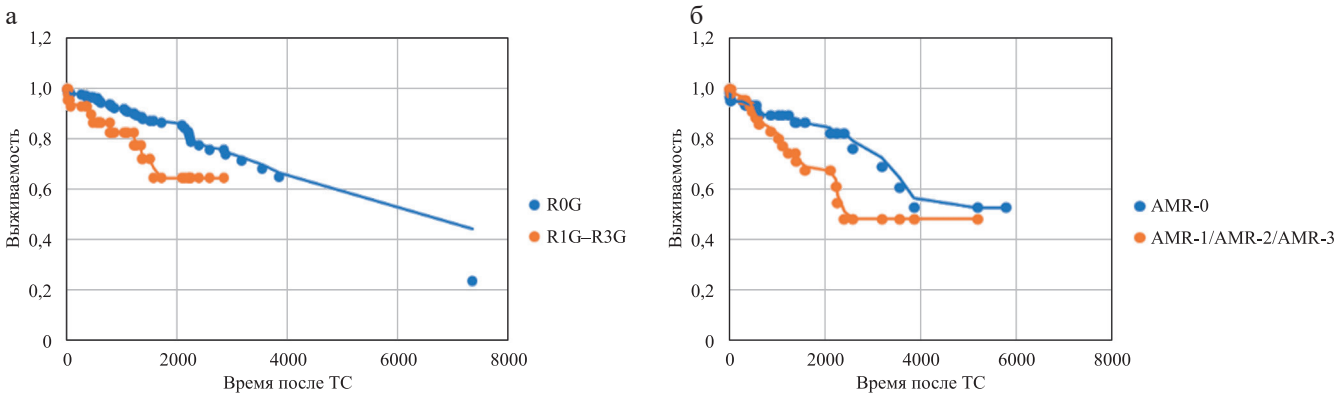


Рис. 2. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий в зависимости от острого клеточного отторжения (а) и острого антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца (б)

Fig. 2. Comparative analysis of survival without adverse events depending on acute cellular rejection (a) and acute antibody-mediated rejection of heart transplants (б)

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с наличием анти-HLA в сыворотке крови и без таковых

Comparative characteristics of heart recipients with and without anti-HLA antibodies in their blood serum

Характеристики реципиентов сердца	С анти-HLA	Без анти-HLA	p
Количество пациентов	111	251	
Пол (мужчины)	78,4%	82,1%	0,25
Возраст, лет ср. зн. ± ст. откл. доверительный интервал	45,7 ± 1,3 (ДИ 95% 47,6–50,6)	49,1 ± 0,78 (ДИ 95% 43,1–48,3)	0,12
Клеточное отторжение трансплантата	27%	8,8%	0,15
Антителоопосредованное отторжение трансплантата	47,7%	7,7%	0,3
Васкулопатия коронарных артерий	18%	23,1%	0,45
Диагноз до ОТТС (ДКМП)	53,2%	60,3%	0,02
МПК до ОТТС	28,8%	19,1%	0,02

Примечание. ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, МПК – механическая поддержка кровообращения.

Note: ОТТС – orthotopic heart transplantation; ДКМП – dilated cardiomyopathy; МПК – mechanical circulatory support.

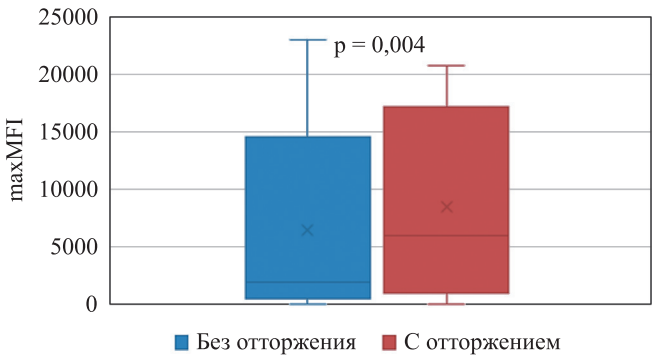


Рис. 3. Сравнительный анализ maxMFI анти-HLA класса II у реципиентов сердца с развитием антителоопосредованного отторжения и без такового

Fig. 3. Comparative analysis of maxMFI anti-HLA class II in heart transplant recipients with and without antibody-mediated rejection

Однако было отмечено, что у реципиентов сердца с антителоопосредованным отторжением maxMFI анти-HLA класса II выше, чем у реципиентов без антителоопосредованного отторжения (p = 0,004) (рис. 3).

Для оценки эффективности проводимого лечения было проведено исследование уровня анти-HLA II до и после проведенного специфического лечения отторжения трансплантата сердца. Динамика уровня maxMFI анти-HLA класса II до и после проведенного лечения отображена на рис. 4.

У пациентов с высоким уровнем maxMFI (более 5000) анти-HLA класса II до проведения специфического лечения отмечался более негативный прогноз, нежели у пациентов с уровнем maxMFI анти-HLA класса II менее 5000 (p = 0,042) (рис. 5).

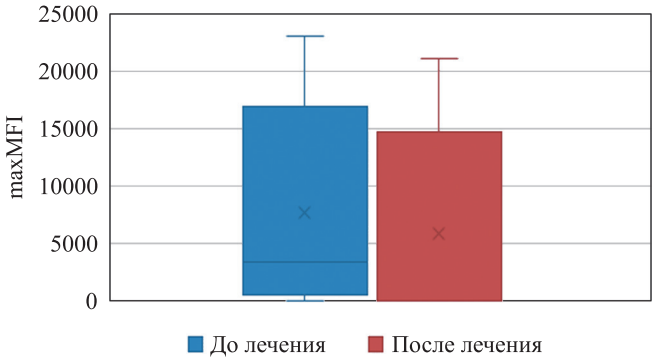


Рис. 4. Динамика уровня maxMFI анти-HLA II до и после специфического лечения острого отторжения трансплантированного сердца

Fig. 4. Dynamics of maxMFI anti-HLA class II antibody levels before and after targeted treatment

В ходе лечения выделялась когорта пациентов, у которых после лечения уровень анти-HLA класса II снижался до неопределяемых величин (45 пациентов, 40,5%), снижался, но продолжал обнаруживаться в сыворотке крови (41 пациент, 37%), и когорта пациентов, у которых количество иммунологической нагрузки (maxMFI анти-HLA класса II) в ходе лечения не менялось (25 пациентов, 22,5%).

После проведенного лечения отторжения трансплантата сердца производился повторный контроль уровня анти-HLA класса II в сыворотке крови с последующей оценкой прогноза у реципиентов сердца. Отмечалась положительная динамика уровня анти-HLA класса II в сыворотке крови, а также снижение риска развития нежелательных событий (p = 0,017) (рис. 6).

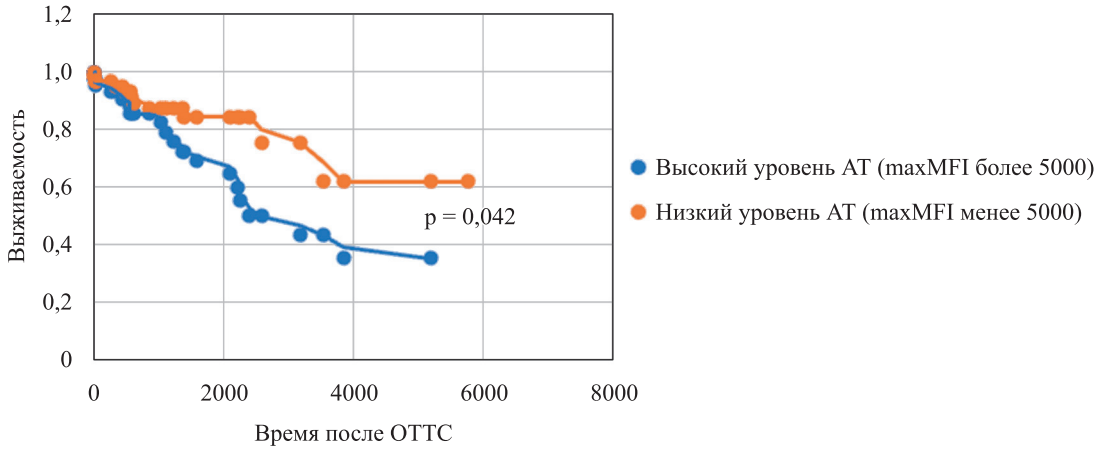


Рис. 5. Риск развития нежелательных событий у реципиентов с высоким уровнем (maxMFI более 5000) и низким уровнем (maxMFI менее 5000) анти-HLA класса II в сыворотке крови до проведения специфического лечения

Fig. 5. Risk of adverse events depending on pre-treatment anti-HLA II IgG levels

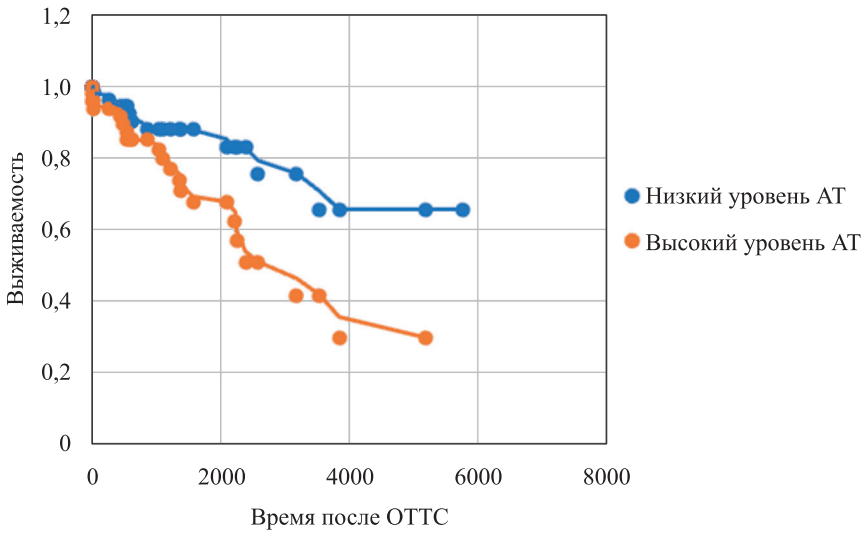


Рис. 6. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий в зависимости от уровня IgG анти-HLA класса II в сыворотке крови после проведения специфического лечения

Fig. 6. Comparative analysis of event-free survival depending on post-treatment anti-HLA II IgG levels

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают значимое влияние уровня анти-HLA класса II на развитие антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца, а также их негативное влияние на развитие нежелательных событий у реципиентов сердца. Было отмечено значимое влияние уровня анти-HLA класса II на развитие антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца ($p = 0,004$). У пациентов с высоким уровнем анти-HLA класса II до проведения специфического лечения отмечался более негативный прогноз, нежели у пациентов с уровнем maxMFI анти-HLA класса II менее 5000 ($p = 0,042$).

Уровень анти-HLA позволяет оценить эффективность проводимого лечения антителоопосредованного отторжения наряду с данными морфологического исследования. В нашем исследовании после проведенного лечения отторжения трансплантата сердца отмечалась положительная динамика уровня анти-HLA класса II в сыворотке крови, а также снижение риска развития нежелательных событий.

Также в ходе исследования были выявлены когорты пациентов с полной и неполной элиминацией анти-HLA класса II после лечения, а также когорта пациентов, у которых уровень антител не менялся, что в очередной раз доказывает необходимость более тщательного обследования реципиентов сердца до начала лечения, а также индивидуального подбора специфической терапии отторжения трансплантата сердца. Полученные нами данные подтверждают выводы, сделанные в исследовании Clerkin et al., которыми было установлено, что у пациентов с анти-HLA на 151% чаще случалась потеря трансплантата (в случае смерти или ретрансплантации сердца), чем у пациентов без выявленных анти-HLA [9]. В своих исследованиях Smith et al. описывали отсутствие корреляции между анти-HLA и БКАПС, но при проведении анализа причин смерти реципиентов сердца выяснилось, что большое количество пациентов с анти-HLA умерли в результате развития БКАПС или отторжения сердечного трансплантата [10].

В ходе нашего исследования пациенты получали специфическое лечение отторжения трансплантата и высокой иммунологической нагрузки, что было представлено и в работе I. Marco et al. [11], которые предложили алгоритм диагностики и лечения пациентов с наличием анти-HLA, а также в работе M. Kamath et al. [12]. Дополнительно в проведенном исследовании производилась оценка влияния таких факторов, как применение методов МПК, различные дотрансплантационные патологии в качестве причины терминальной сердечной недостаточности и возраст пациента, на отдаленный прогноз у реципиентов сердца. Результаты проведенного исследования показали, что применение методов механической поддержки кровообращения оказывает влияние на риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца. Было установлено, что у пациентов с предтрансплантационным диагнозом «дисфункция сердечного трансплантата» как причиной развития терминальной сердечной недостаточности чаще развиваются нежелательные события после ОТТС. Пациенты более молодого возраста и с наличием циркулирующих IgG анти-HLA имеют худший прогноз, нежели пациенты без таковых. Результаты, связанные с влиянием применения устройств МПК, согласовываются с данными исследования Chau et al. [13].

В ходе исследования влияния антителоопосредованного отторжения на прогноз реципиентов трансплантированного сердца статистически значимой разницы на момент исследования выявлено не было, однако отмечается тенденция к достоверности, что свидетельствует о необходимости расширения когорты исследуемых и необходимости их дальнейшего наблюдения.

Таким образом, полученные нами данные доказывают необходимость проведения исследования уровня анти-HLA в сыворотке крови у пациентов с дисфункцией сердечного трансплантата, так как они доказанно оказывают влияние на риск развития посттрансплантационных осложнений, а их наличие оказывает негативное влияние на прогноз реципиентов сердца. Определенный в ходе обследования пациентов с дисфункцией трансплантата сердца уровень анти-HLA позволяет подобрать оптимальное лечение дисфункции сердечного трансплантата и добиться значимого клинического результата.

В дальнейшем необходимо включать уровень анти-HLA в классификацию антителоопосредованного отторжения с целью определения максимально эффективного лечения, что согласовывается с работой J. Goldberg et al. [14]. Также необходимо продолжать работы по определению наиболее эффективных схем лечения дисфункции трансплантата и разработки возможных мер профилактики и раннего выявления дисфункции трансплантата сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходя из полученных данных, можно отметить стойкую зависимость присутствия анти-HLA в сыворотке крови и развития тяжелой дисфункции трансплантата сердца с высоким риском развития нежелательных событий. Своевременное выявление циркулирующих анти-HLA в сыворотке крови позволяет предупредить развитие тяжелой дисфункции сердечного трансплантата, а при ее развитии – подобрать максимально эффективную схему лечения и улучшить отдаленный прогноз у реципиентов сердца.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Кван ВС, Колоскова НН, Качанова ЮА, Сайфуллина НН, Гончарова АЮ, Круглый ЛБ, Шевченко АО*. Антителоопосредованное отторжение трансплантата сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23 (4): 47–61. *Kvan VS, Koloskova NN, Kachanova YuA, Sayfullina NN, Goncharova AYu, Krugly LB, Shevchenko AO*. Antibody-mediated rejection in heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (4): 47–61. doi: 10.15825/1995-1191-2021-4-47-61.
2. *Terasaki PI, Kreisler M, Mickey RM*. Presensitization and kidney transplant failures. *Postgrad Med J*. 1971 Feb; 47 (544): 89–100. PMID: 4929402; PMCID: PMC2467154.
3. *Terasaki PI, Mcclelland JD*. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*. 1964 Dec 5; 204: 998–1000. doi: 10.1038/204998b0. PMID: 14248725.
4. *Pei R, Lee JH, Shih NJ, Chen M, Terasaki PI*. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation*. 2003 Jan 15; 75 (1): 43–49. doi: 10.1097/00007890-200301150-00008. PMID: 12544869.
5. *Nunoda S*. Impact of pretransplant antibodies on outcomes after heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Jun; 24 (3): 220–226. doi: 10.1097/MOT.0000000000000629. PMID: 31090627; PMCID: PMC6531009.
6. *Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M*. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant*. 2014 Feb; 14 (2): 255–271. doi: 10.1111/ajt.12589. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24401076; PMCID: PMC4285166.
7. *Шевченко ОП, Халилулин ТА, Олефиренко ГА, Курабекова РМ, Апанасенко НВ, Шевченко АО и др*. Предиктивное значение предсуществующих аутоантител против HLA у реципиентов сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (4): 16–23. *Shevchenko OP, Khalilulin TA, Olefirenko GA, Kurabekova RM, Apanasenko NV, Shevchenko AO et al*. Predictive significance of anti-HLA autoantibodies in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (4): 16–23. (In Russ.). https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-4-16-23.
8. Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца. Клинические рекомендации РФ. 2023 год [Электронный ресурс]. Heart transplantation, presence of a transplanted heart, cardiac graft death and rejection. Clinical guidelines of the Russian Federation 2023 [Electronic resource]. URL: https://www.transpl.ru/upload/medialibrary/214/214865f690d23b6d13c7e1454893b708.pdf (дата обращения/date of access: 10.07.2025).
9. *Clerkin KJ, Farr MA, Restaino SW, Zorn E, Latif F, Vasilescu ER et al*. Donor-specific anti-HLA antibodies with antibody-mediated rejection and long-term outcomes following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017 May; 36 (5): 540–545. doi: 10.1016/j.healun.2016.10.016.
10. *Smith JD, Banner NR, Hamour IM, Ozawa M, Goh A, Robinson D et al*. *De novo* donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am J Transplant*. 2011 Feb; 11 (2): 312–319. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03383.x.
11. *Marco I, López-Azor García JK, Martín JG*. *De novo* Donor-Specific Antibodies after Heart Transplantation: A Comprehensive Guide for Clinicians. *J Clin Med*. 2023; 12: 7474. doi.org/10.3390/jcm12237474.
12. *Kamath M, Shah P, Fu Y, Qu K, Kobashigawa J*. Trends in HeartCare Values Following the Development of *De novo* Donor Specific Antibodies. *J Heart Lung Transpl*. 2023; 42: S76. doi: 10.1016/j.healun.2023.02.166. doi: 10.1016/j.healun.2023.02.166.
13. *Chau VQ, Flattery M, Nicholson KS, Mcdougan F, Gupta G, Uber P et al*. Elevated AT1R antibody and morbidity in patients bridged to heart transplant using continuous flow left ventricular assist devices. *J Card Fail*. 2020 Nov; 26 (11): 959–967. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.06.010.
14. *Goldberg JF, Tian X, Bon A, Xu Y, Gerhard E, Brower R et al*. Redefining Cardiac Antibody-Mediated Rejection With Donor-Specific Antibodies and Graft Dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2024 Dec; 17 (12): e011592. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.011592.

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

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-147-153

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Е.А. Спирина[1], Д.В. Рябцев[1], В.В. Колядина[1], А.Ч. Чартаев[1], А.С. Епремян[1], А.К. Солодовникова[1], А.А. Кузнецова[1], А.С. Игнаткина[1], Н.С. Правкина[1], Я.С. Карина[1], 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

Трансплантация сердца (ТС) является единственным радикальным методом хирургического лечения терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Цель исследования:** изучение факторов, негативно влияющих на непосредственные результаты трансплантации сердца у детей. **Материалы и методы.** За период с 01.01.2012 по 31.12.2024 в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России выполнили 91 ТС реципиентам младше 18 лет. Выполненные трансплантации сердца разделены на 2 клинические группы: выжившие реципиенты (n = 79; 86,8%) и умершие реципиенты (n = 12; 13,2%). **Результаты.** В период с 2012-го по 2024 г. было выполнено 2190 трансплантаций сердца, из них 91 (4,2%) – детям. Тяжелая ранняя дисфункция развилась у 14 (15,4%) детей – реципиентов сердца. Госпитальная летальность составила 13,2%. Высокий класс неотложности (UNOS) реципиентов сердца, наличие краткосрочной механической поддержки кровообращения (МПК) и клинические проявления полиорганной недостаточности вызвали необходимость расширения критериев использования донорских сердец для трансплантации. Данные ROC-анализа подтверждают влияние исходных лабораторных показателей реципиента на исход ТС. Показатели уровня натрия, лактата, мочевины и гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов в крови демонстрируют статистически значимую предиктивную способность, что подтверждают значения площади под кривой (AUC). Доноры сердца в когорте умерших реципиентов были достоверно старше, чем в когорте выживших реципиентов. Отношение «вес донора / вес реципиента» было больше в когорте умерших в раннем посттрансплантационном периоде реципиентов. В когорте умерших реципиентов величины отношений «рост донора / рост реципиента», «площадь поверхности тела донора / площадь поверхности тела реципиента», длительность ишемии сердечного трансплантата, анестезиологического пособия, оперативного вмешательства, искусственного кровообращения были достоверно больше. **Заключение.** На результативность ТС у детей (госпитальная выживаемость 86,8%) влияют класс неотложности выполнения ТС (UNOS) и вторичные по отношению к нему факторы, такие как степень тяжести полиорганной дисфункции реципиента, возраст донора, наличие значимого несоответствия по антропометрическим параметрам, продолжительность операции и объем интраоперационной кровопотери.

Ключевые слова: трансплантация сердца у детей, донор сердца, неотложные показания ТС.

Для корреспонденции: Спирина Екатерина Александровна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (968) 048-35-26. E-mail: spirina.ekaterina2011@yandex.ru

Corresponding author: Ekaterina Spirina. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (968) 048-35-26. E-mail: spirina.ekaterina2011@yandex.ru

RISK FACTORS FOR ADVERSE OUTCOMES IN PEDIATRIC HEART TRANSPLANTATION

E.A. Spirina[1], D.V. Ryabtsev[1], V.V. Kolyadina[1], A.Ch. Chartaev[1], A.S. Epremyan[1], A.K. Solodovnikova[1], A.A. Kuznetsova[1], A.S. Ignatkina[1], N.S. Pravkina[1], Ya.S. Karina[1], 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

Heart transplantation (HT) remains the only definitive surgical treatment for end-stage chronic heart failure (CHF). **Objective:** to investigate factors associated with adverse immediate outcomes following HT in children. **Materials and methods.** Between January 1, 2012, and December 31, 2024, 91 HTs were performed in recipients under 18 years of age at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow. The patients were divided into two groups based on early postoperative outcomes: survivors (n = 79; 86.8%) and non-survivors (n = 12; 13.2%). **Results.** Between 2012 and 2024, a total of 2,190 HTs were performed, including 91 (4.2%) in children. Severe early graft dysfunction occurred in 14 pediatric heart recipients (15.4%), and in-hospital mortality was 13.2%. A high recipient urgency status (UNOS), the use of short-term mechanical circulatory support, and clinical manifestations of multiple organ failure necessitated the expansion of donor heart selection criteria. Receiver operating characteristic (ROC) analysis demonstrated that baseline laboratory parameters influenced transplant outcomes. Serum sodium, lactate, and urea levels, as well as hemoglobin levels, red blood cell and platelet counts, showed statistically significant predictive value, as confirmed by area under the curve (AUC) analysis. Donors in the non-survivor group were significantly older than those in the survivor group. The donor-to-recipient weight ratio was higher among recipients who died in the early post-transplant period. In the non-survivor cohort, significantly higher values were observed for the donor-to-recipient height ratio, donor-to-recipient body surface area ratio, and durations of graft ischemia, anesthesia, surgery, and cardiopulmonary bypass. **Conclusion.** The effectiveness of pediatric HT (hospital survival rate 86.8%) is influenced primarily by recipient urgency status (UNOS). Additional contributing factors include severity of multiple organ dysfunction, donor age, significant donor–recipient anthropometric mismatch, operative time, and intraoperative blood loss.

Keywords: pediatric heart transplantation, heart donor, urgent indications for heart transplantation, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) является единственным радикальным методом хирургического лечения терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН). На сегодняшний день в Российской Федерации отсутствует посмертное донорство от доноров младше 18 лет, и ТС от взрослого донора может рассматриваться как единственный метод лечения.

В ряде одно- и многоцентровых исследований изучено влияние факторов риска реципиента и донора на результативность выполнения ТС. Высокий класс неотложности выполнения ТС у реципиента приводит к необходимости использования доноров с расширенными критериями и оказывает значимое влияние на течение интраоперационного периода. ТС при отсутствии полной совместимости по антропометрическим показателям и от доноров старшей возрастной категории может рассматриваться у детей, нуждающихся в неотложной операции, и сопровождается увеличением риска неблагоприятного исхода [1].

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России за период с 01.01.2012 по 31.12.2024, накоплен опыт выполнения ТС детям, анализ которого составил предмет настоящего исследования.

Цель исследования: изучение факторов, негативно влияющих на непосредственные результаты трансплантации сердца у детей от доноров старше 18 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 01.01.2012 по 31.12.2024 в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России выполнили 91 ТС реципиентам младше 18 лет, среди которых 9,6% девочек (n = 36), 60,4% мальчиков (n = 55) в возрасте от 6 до 17 (13,9 ± 2,3) лет.

Основными причинами развития терминальной ХСН были: кардиомиопатия – у 81 (89,0%) и врожденные пороки сердца (ВПС) – у 7 (7,7%). Тяжесть ХСН по классификации NYHA соответствовала II–IV (3,2 ± 0,5) функциональному классу. У 41 (45,1%) неотложность выполнения ТС соответствовала стату-

су 2 UNOS, у 18 (19,8%) – статусу 1B, у 32 (35,2%) – статусу 1A.

У 21 (23,1%) реципиента выполнили повторное кардиохирургическое вмешательство. У 36 (39,6%) до ТС применили краткосрочную (n = 26; 24,2%), длительную (n = 8; 8,8%) или комбинацию (длительную и краткосрочную; n = 2; 2,2%) механическую поддержку кровообращения (МПК). Продолжительность ВА ЭКМО до ТС составила 1–20 (4,50 [1,75; 6,00]) суток. У 10 (11,0%) реципиентов до ТС имплантировали левожелудочковый обход HeartMate III (Abbott Laboratories, США), продолжительность которого составила 7–1019 (609,5 [576,25; 880,0]) суток.

Реципиенты сердца (n = 91) разделены на 2 клинические группы:

– 1-я группа – трансплантации сердца детям от доноров старше 18 лет с благоприятным исходом – выжившие реципиенты (n = 79; 86,8%);
– 2-я группа – трансплантации сердца детям от доноров старше 18 лет с неблагоприятным исходом – умершие реципиенты (n = 12; 13,2%).

Статистический анализ выполнен в программах Statistica 12, SPSS 26. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, а также медианы и межквартильного интервала. Различия между двумя группами оценивались с использованием t-критерия Стьюдента, а также U-критерия Манна–Уитни при ненормальном распределении. Для определения предиктивной значимости количественных переменных выполнен ROC-анализ. Определение оптимального порогового значения проводилось на основании индекса Юдена. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2012-го по 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России было выполнено 2190 трансплантаций сердца, из них 91 (4,2%) трансплантация – детям. Доля трансплантаций сердца детям от общего числа реципиентов в различные годы анализируемого периода (2012–2024 гг.) составила от 0,98% (2013 г.) до 7,2% (2024 г.) (рис.).

Трансплантация сердца детям проводилась от доноров с констатированной смертью головного мозга, причиной которой явилось нетравматическое (n = 58; 63,7%) или травматическое (n = 33; 36,3%) повреждение головного мозга. Возраст доноров составил от 18 до 67 (36,7 ± 11,7) лет, разница в возрасте между донорами и реципиентами составила от 3 до 58 (22,6 ± 12,5) лет.

Длительность ишемии трансплантата составила 176,50 [137,00; 210,50] минут, ИК – 97,00 [79,00; 125,50] минут. Наибольшее значение вазоактивного инотропного индекса 11,3 [7,25; 18,23], интраоперационная кровопотеря – 800,0 [500,00; 1400,00] мл, послеоперационная кровопотеря – 250,0 [150,00; 375,00] мл, продолжительность послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – 10 [5,97; 24,25] часов. У 36 (39,7%) реципиентов применяли посттрансплантационную МПК продолжительностью 3,0 [1,48; 4,50] суток.

Тяжелая ранняя дисфункция трансплантата развилась у 14 (15,4%) реципиентов. Госпитальная летальность составила 13,2%.

Результаты сравнительного анализа параметров предтрансплантационного периода, донора и интраоперационного периода между выжившими (n = 79; 86,8%) и умершими (n = 12; 13,2%) реципиентами представлены в табл. 1.

Умершие пациенты чаще нуждались в неотложном выполнении ТС и краткосрочной предтрансплантационной МПК, также они были младше и с меньшими антропометрическими параметрами.

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа предтрансплантационных лабораторных исследований у выживших (n = 79) и умерших (n = 12) реципиентов младше 18 лет.

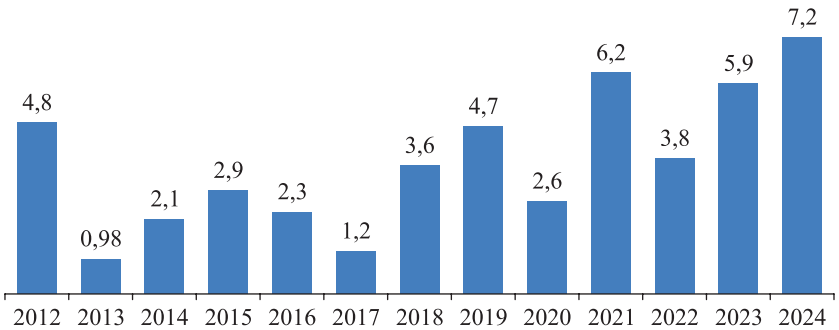


Рис. Доля (%) трансплантаций сердца реципиентам младше 18 лет от общего числа трансплантаций в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (01.10.2012–31.12.2024)

Fig. Percentage of heart transplants (HTs) performed in recipients under 18 years of age relative to the total number of HTs conducted at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs (October 1, 2012 – December 31, 2024)

Таблица 1

Предтрансплантационная клиническая характеристика выживших и умерших в раннем посттрансплантационном периоде реципиентов

Pre-transplant clinical characteristics of surviving and non-surviving transplant recipients in the early post-transplant period

Параметры	Реципиенты сердца младше 18 лет		p
	Выжившие, n = 79	Умершие, n = 12	
Возраст, лет (ср. ± ст. откл.)	14,10 ± 2,13	12,5 ± 6,9	0,023
Пол, n/% мальчики девочки	 51/64,6 28/35,4	 4/33,3 8/66,7	0,057
Вес, кг (Me [Q1; Q3])	50,0 [38,5; 65,0]	31,5 [25,25; 37,75]	<0,0001
Рост, см (Me [Q1; Q3])	163,0 [152,0; 174,0]	145,5 [131,75; 153,0]	<0,0001
Площадь поверхности тела, $м^2$ (ср. ± ст. откл.)	1,54 ± 0,31	1,15 ± 0,27	<0,0001
ФК СН (Me [Q1; Q3])	3,00 [3,00; 4,00]	4,00 [3,00; 4,00]	0,158
UNOS, статус (Me [Q1; Q3]) 1A 1B 2	 23/29,1 15/19,0 41/51,9	 9/75,0 3/25 0/0,0	<0,030
Краткосрочная МПК, n/% ВА ЭКМО Другое	 17/21,5	 7/66,7 1/8,3	<0,003
Краткосрочная МПК, сут (Me [Q1; Q3])	3,60 [1,09; 5,25]	5,00 [3,82; 6,00]	0,239

Примечание. p – достоверность отличия.

Note. p – significance level.

Таблица 2

Сравнительный анализ предтрансплантационных лабораторных исследований у выживших (n = 79) и умерших (n = 12) реципиентов сердца

Comparative analysis of pre-transplant laboratory tests in surviving (n = 79) and non-surviving (n = 12) heart transplant recipients

Параметры	Реципиенты сердца младше 18 лет		p
	Выжившие, n = 79 (Me [Q1; Q3])	Умершие, n = 12 (Me [Q1; Q3])	
Гемоглобин, г/л	125,0 [105,00; 142,00]	96,0 [81,50; 115,0]	0,018
Эритроциты, $\times 10^9$/л	4,50 [4,11; 4,98]	3,70 [3,03; 4,23]	0,011
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	210,00 [162,00; 262,00]	122,00 [58,60; 219,00]	0,020
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	7,90 [6,65; 8,30]	7,60 [6,00; 7,60]	0,954
Мочевина, ммоль/л	5,50 [4,60; 8,07]	7,9 [6,30; 12,92]	0,014
Креатинин, мкмоль/л	63,9 [48,66; 78,25]	48,20 [38,76; 70,75]	0,749
Общий билирубин, мкмоль/л	23,20 [12,91; 36,35]	46,00 [10,64; 60,03]	0,042
АЛТ, ед./л	20,90 [16,00; 51,70]	24,50 [11,17; 68,19]	0,373
АСТ, ед./л	29,30 [21,47; 39,70]	32,70 [26,50; 106,34]	0,250
Альбумин, г/л	41,40 [24,00; 54,60]	44,40 [41,81; 45,04]	0,310
Общий белок, г/л	69,00 [65,50; 74,13]	66,60 [61,15; 75,60]	0,850
NT-proBNP	2530,00 [1514,25; 6393,00]	9016,00 [6207,00; 11825,00]	0,012
$pH_в$	7,40 [7,33; 7,40]	7,40 [7,38; 7,45]	0,351
BEв, ммоль/л	–0,20 [–1,40; 1,98]	0,40 [–3,25; 2,35]	0,821
$p_вO_2$, мм рт. ст.	38,50 [31,73; 44,63]	31,70 [26,40; 42,45]	0,350
$S_вO_2$, %	67,00 [57,10; 75,30]	58,60 [39,10; 71,95]	0,005
Лактат, ммоль/л	1,00 [0,90; 1,40]	1,54 [1,35; 2,95]	0,001
Na^+, ммоль/л	139,0 [137,0; 140,0]	135,0 [134,0; 138,0]	0,009
K^+, ммоль/л	3,50 [3,33; 3,88]	4,0 [3,50; 4,25]	0,042

Примечание. NT-proBNP – натрийуретического гормона (B-типа) N-концевой пропептид.

Note. NT-proBNP – N-terminal pro–B-type natriuretic peptide.

Предтрансплантационные показатели гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов были достоверно ниже в группе умерших пациентов. Также наблюдали более низкие показатели $S_вO_2$ ($p < 0,005$), $S_вO_2$, Na^+. В этой же когорте реципиентов выявили достоверно более высокий предтрансплантационный уровень мочевины, общего билирубина и натрийуретического гормона (B-типа) N-концевого пропептида.

Данные ROC-анализа подтверждают влияние исходных лабораторных показателей реципиента на исход ТС (табл. 3). В табл. 4 приведены данные пороговых значений показателей, ассоциированных с повышенным риском летального исхода.

Высокий класс неотложности (UNOS) реципиентов сердца, наличие краткосрочной МПК и клинические проявления полиорганной недостаточности вызвали необходимость расширения критериев использования донорских сердец для трансплантации.

В табл. 5 представлены данные сравнительного анализа характеристик донора сердца выживших и умерших в раннем посттрансплантационном периоде реципиентов.

Доноры сердца в когорте умерших реципиентов были достоверно старше, чем в когорте выживших реципиентов.

У реципиентов сердца, умерших в раннем посттрансплантационном периоде, отношение «вес донора / вес реципиента» было больше отношения «рост донора / рост реципиента», «площадь поверхности тела донора / площадь поверхности тела реципиента» были также больше в когорте умерших реципиентов.

В табл. 6 представлены данные сравнительного анализа характеристик интраоперационного периода

Таблица 3

ROC-анализ: AUC (площадь под ROC-кривой) и 95% ДИ для AUG лабораторных значений реципиентов сердца младше 18 лет

ROC analysis: AUC and 95% CI for pre-transplant laboratory parameters in heart transplant recipients under 18 years of age

Показатель	AUC (95% ДИ)	p (AUC)
Na^+, ммоль/л	0,761 (0,597–0,925)	0,002
Эритроциты, $\times 10^9$/л	0,742 (0,567–0,918)	0,007
Гемоглобин, г/л	0,738 (0,567–0,909)	0,006
Лактат, ммоль/л	0,737 (0,572–0,903)	0,005
Мочевина, ммоль/л	0,722 (0,562–0,883)	0,007
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	0,692 (0,514–0,869)	0,034
$S_вO_2$, %	0,622 (0,406–0,838)	0,27
Общий билирубин, мкмоль/л	0,577 (0,341–0,813)	0,522
NT-proBNP	0,825 (0,617–1,000)	0,002

Таблица 4

Показатели оптимального порогового значения и диагностические характеристики порога (Se/Sp, PPV/NPV) лабораторных показателей для реципиентов младше 18 лет

Optimal threshold values and diagnostic threshold characteristics (Se/Sp, PPV/NPV) in heart transplant recipients under 18 years of age

Показатель	Порог (индекс Юдена)	Se	Sp	PPV	NPV
Na^+, ммоль/л	≥139	0,636	0,838	0,368	0,939
Эритроциты, $\times 10^9$/л	≤3,8	0,636	0,827	0,35	0,939
Гемоглобин, г/л	≤97	0,636	0,813	0,333	0,938
Лактат, ммоль/л	≥1,3	0,818	0,703	0,29	0,963
Мочевина, ммоль/л	≥6,6	0,727	0,68	0,25	0,944
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	≤122	0,818	0,68	0,273	0,962
$S_вO_2$, %	≤39,8	0,364	0,959	0,571	0,91
Общий билирубин, мкмоль/л	≥46	0,545	0,827	0,316	0,925
NT-proBNP	≥3398	1	0,75	0,286	1

Примечание. Se – чувствительность; Sp – специфичность; PPV – вероятность летального исхода при «положительном тесте» (попадании в группу высокого риска по порогу); NPV – вероятность выживания при «отрицательном тесте» (попадании в группу низкого риска по порогу).

Note. Se – sensitivity; Sp – specificity; PPV – positive predictive value (falling into the high-risk group by threshold); NPV – negative predictive value (falling into the low-risk group by threshold).

Таблица 5

Характеристика донора сердца выживших и умерших в раннем посттрансплантационном периоде реципиентов

Characteristics of heart donors for surviving and non-surviving recipients in the early post-transplant period

Параметры	Реципиенты сердца младше 18 лет		p
	Выжившие, n = 79 (ср. ± ст. откл.)	Умершие, n = 12 (ср. ± ст. откл.)	
Возраст донора, лет	35,6 ± 11,5	43,6 ± 12,9	0,030
Отношение «вес донора / вес реципиента»	1,40 ± 0,57	1,94 ± 1,45	0,020
Отношение «рост донора / рост реципиента»	1,05 ± 0,09	1,21 ± 0,14	<0,0001
Отношение «ППТ донора / ППТ реципиента»	1,24 ± 0,27	1,75 ± 0,46	<0,0001

Примечание. ППТ – площадь поверхности тела.

Note. ППТ – body surface area.

Таблица 6

Характеристика интраоперационного периода выживших и умерших в раннем посттрансплантационном периоде реципиентов

Intraoperative characteristics of surviving and non-surviving recipients in the early post-transplant period

Параметры	Реципиенты сердца младше 18 лет		p
	Выжившие, n = 79 (Me [Q1; Q3])	Умершие, n = 12 (Me [Q1; Q3])	
Анестезиологическое пособие, мин	390,0 [302,50; 451,00]	565,0 [540,00; 765,00]	<0,0001
Оперативное вмешательство, мин	290,0 [207,50; 348,75]	475,0 [400,00; 690,00]	<0,0001
Ишемия трансплантата сердца, мин	170,5 [135,00; 210,00]	187,50 [162,50; 275,25]	0,007
ИК, мин	95,0 [78,75; 120,00]	162,0 [99,0; 189,0]	<0,0001

Примечание. ИК – искусственное кровообращение.

Note. ИК – cardiopulmonary bypass.

реципиентов сердца, выживших и умерших в раннем посттрансплантационном периоде.

В когорте умерших реципиентов длительность ишемии сердечного трансплантата, анестезиологического пособия, оперативного вмешательства, искусственного кровообращения была больше.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТС остается радикальным методом лечения пациентов педиатрического профиля, страдающих различными необратимыми заболеваниями сердца, сопровождаемыми развитием терминальной сердечной недостаточности. В настоящее время трансплантация от взрослого донора является единственным реальным вариантом выполнения ТС реципиентам младше 18 лет.

Начиная с 01.01.2012 в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России активно развивается программа ТС детям от посмертного взрослого донора. Количество ТС детям возросло с 3 ТС в 2012 году до 20 трансплантаций в год в 2024 году.

В условиях высокой потребности выполнения ургентных ТС подбор подходящего донорского органа в рамках стандартных критериев является крайне затруднительным. Мировым медицинским сообществом не выработаны общепринятые критерии совместимости по антропометрическим показателям между взрослым донором и реципиентом педиатрического профиля. Масса тела долгое время использовалась как традиционный показатель для подбора пары «донор–реципиент» [2]. По данным зарубежных исследований, поскольку распространенность ожирения среди детей увеличивается [3, 4], предыдущие предположения о линейной корреляции между размером сердца и весом реципиента могут не соответствовать действительности. Исследование S. Amdani рекомендует отказаться от подбора донора по массе тела реципиента [5].

Соотношение «рост донора / рост реципиента» также оказывает влияние на исход ТС. В исследовании S. Amdani как меньший, так и больший рост донора по сравнению с ростом реципиента был связан с высокой вероятностью дисфункции трансплантата. Воздействие на трансплантат было более пагубным при меньшем размере донора, чем при избыточном,

и представляется разумным избегать разницы роста пары «донор–реципиент» более чем на 30% [5].

Соответствие по индексу массы тела и площади поверхности тела (ППТ), а не по весу, связано с лучшими результатами трансплантации [6]. Согласно данным настоящего исследования, отношение «ППТ донора / ППТ реципиента» является статистически значимым показателем риска ранней летальности после ТС у реципиентов младше 18 лет.

В настоящее время в детской трансплантологии для более точного определения размеров полостей сердца и толщины миокарда используется перекрестная визуализация методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-ядерного резонанса (МРТ) донора и реципиента. В клинических условиях это может быть сложной организационной задачей и потребовать значительного времени на этапе оценки пары «донор–реципиент» [5].

Существует также схема подбора пары «донор–реципиент» на основании рентгенографии грудной клетки и антропометрических показателей (вес, рост, возраст, пол) донора и КТ реципиента [7]. Несоответствие размеров донора–реципиента при перекрестной КТ независимо влияет на результативность выполнения ТС у детей [5].

Факторами неблагоприятного исхода как у взрослых, так и у детей также являются: неотложность выполнения ТС, возраст донора старше 45 лет, характер течения интраоперационного периода (продолжительность операции, время ишемии трансплантата, объем интраоперационной кровопотери) [8–11], что подтверждается данными, полученными в настоящей работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Госпитальная выживаемость реципиентов сердца моложе 18 лет составила 86,8%. На результативность ТС у детей влияет класс неотложности выполнения ТС (UNOS) и вторичные по отношению к нему факторы, такие как степень тяжести полиорганной дисфункции реципиента, возраст донора, наличие значимого несоответствия по антропометрическим параметрам, продолжительность операции и объем интраоперационной кровопотери.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Colvin M, Smith JM, Skeans MA et al*. OPTN/SRTR 2014 annual data report: heart. *Am J Transplant*. 2016; 16: 115–140.
2. *Patel A, Bock MJ, Wollstein A, Nguyen K, Malerba S, Lytrivi ID*. Donor-recipient height ratio and outcomes in pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant*. 2016 Aug; 20 (5): 652–657. doi: 10.1111/petr.12734. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27313116.
3. *Cunningham SA, Hardy ST, Jones R, Ng C, Kramer MR, Narayan KMV*. Changes in the Incidence of Childhood Obesity. *Pediatrics*. 2022 Aug 1; 150 (2): e2021053708. doi: 10.1542/peds.2021-053708. PMID: 35789417; PMCID: PMC9879733.
4. *Tsoi MF, Li HL, Feng Q, Cheung CL, Cheung TT, Cheung BMY*. Prevalence of Childhood Obesity in the United States in 1999–2018: A 20-Year Analysis. *Obes Facts*. 2022; 15 (4): 560–569. doi: 10.1159/000524261. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35358970; PMCID: PMC9421675.
5. *Amdani S, Aljohani OA, Kirklin JK, Cantor R, Koehl D, Schumacher K et al*. Assessing Donor-Recipient Size Mismatch in Pediatric Heart Transplantation: Lessons Learned From Over 7,500 Transplants. *JACC Heart Fail*. 2024 Feb; 12 (2): 380–391. doi: 10.1016/j.jchf.2023.07.005. Epub 2023 Sep 6. PMID: 37676215.
6. *Conway J, Ballweg JA, Fenton M, Kindel S, Chrisant M, Weintraub RG et al*. Review of the impact of donor characteristics on pediatric heart transplant outcomes. *Pediatr Transplant*. 2020 May; 24 (3): e13680. doi: 10.1111/petr.13680. Epub 2020 Mar 21. Erratum in: *Pediatr Transplant*. 2021 Nov; 25 (7): e14081. doi: 10.1111/petr.14081. PMID: 32198824.
7. *Szugye NA, Zafar F, Ollberding NJ, Villa C, Lorts A, Taylor MD et al*. A novel method of donor–recipient size matching in pediatric heart transplantation: A total cardiac volume–predictive model. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Feb; 40 (2): 158–165. doi: 10.1016/j.healun.2020.11.002. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33317957; PMCID: PMC7855742.
8. *Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Duero Posada J, Ng Fat Hing N, Arseneau E et al*. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018 Jan; 104 (2): 151–160. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311435. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28855271.
9. *Westbrook TC, Morales DLS, Khan MS, Bryant R, Castleberry C, Chin C, Zafar F*. Interaction of older donor age and survival after weight-matched pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017 May; 36 (5): 554–558. doi: 10.1016/j.healun.2016.11.009. Epub 2016 Dec 1. PMID: 28073609.
10. *Hickner B, Anand A, Godfrey EL, Dunson J, Reul RM, Cotton R et al*. Trends in Survival for Pediatric Transplantation. *Pediatrics*. 2022 Feb 1; 149 (2): e2020049632. doi: 10.1542/peds.2020-049632. PMID: 35079811.
11. *Mah D, Singh TP, Thiagarajan RR, Gauvreau K, Piercey GE, Blume ED et al*. Incidence and risk factors for mortality in infants awaiting heart transplantation in the USA. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Dec; 28 (12): 1292–1298. doi: 10.1016/j.healun.2009.06.013. Epub 2009 Sep 26. PMID: 19782580; PMCID: PMC4269350.

Статья поступила в редакцию 6.12.2025 г.
The article was submitted to the journal on 6.12.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-154-163

ПРОБЛЕМА КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ РОГОВИЦ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

С.А. Борзенок[1, 2], О.А. Свитич[3], Т.З. Керимов[1, 2]

[1] ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

[3] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Российская Федерация

Введение. Настоящая работа посвящена оценке основных структурных характеристик роговицы индейки, критическому анализу полученных и литературных данных для определения потенциала применения данного ксеногенного материала при кератопластике. Подсчитано, что на сегодня количество пациентов, ожидающих кератопластику, составляет более 12 миллионов человек во всем мире. Основная причина длительного ожидания заключается в острой нехватке трупных донорских человеческих роговиц – необходимого материала для проведения кератопластики. Результаты последних исследований позволяют оптимистично охарактеризовать развивающееся направление ксеногенной кератопластики, однако количество изученных в мировой литературе животных-доноров на сегодня остается достаточно ограниченным. По этой причине была сформулирована цель настоящего исследования. **Цель:** в эксперименте провести оценку основных структурных характеристик и возможности использования роговицы индейки (лат. *Meleagris gallopavo*) в качестве потенциального ксеногенного материала для селективной кератопластики. **Материалы и методы.** Для выполнения данной цели использовали энуклеированные глазные яблоки индейки (n = 24), из которых были выделены роговично-склеральные комплексы (n = 24). На первом этапе проводили оценку особенностей микростроения роговицы индейки, для этого выполняли сканирующую электронную микроскопию и конфокальную микроскопию. На втором этапе оценивали возможность выкраивания роговичного ксенотрансплантата для глубокой передней послойной кератопластики. На третьем этапе оценивали возможность консервации полученного ксенотрансплантата, используя ксеногенный материал роговицы индейки. **Результаты.** В результате проведенных исследований установлено, что роговица индейки представлена всеми основными слоями, характерными для роговицы человека. Установлено, что толщина роговицы индейки составляет 508 ± 33,5 мкм. Подтверждено наличие боуменовой мембраны. Показана возможность консервации роговицы индейки до 5 суток с сохранением высокой плотности эндотелиальных клеток. Продемонстрирована возможность заготовки ксенотрансплантата для глубокой передней послойной кератопластики из ксеногенного материала роговицы индейки. **Заключение.** Анализ данных конфокальной микроскопии, сканирующей электронной микроскпии, а также оценка состояния ксенотрансплантата после гипотермической консервации позволяют охарактеризовать роговицу индейки как перспективный ксеногенный материал для селективной кератопластики с необходимостью дальнейшего изучения для возможности применения в реконструктивной хирургии роговицы.

Ключевые слова: роговица, индейка, кератопластика, ксенотрансплантация, ксеноматериал.

Для корреспонденции: Керимов Тимур Захирович. Адрес: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а. Тел. (499) 906-50-01. E-mail: TimKerimov2014@yandex.ru

Corresponding author: Timur Kerimov. Address: 59a, Beskudnikovskiy Bul'var, Moscow, 127486, Russian Federation. Phone: (499) 906-50-01. E-mail: TimKerimov2014@yandex.ru

CORNEAL XENOTRANSPLANTATION IN OPHTHALMOLOGY: CHALLENGES AND PROSPECTS

S.A. Borzenok[1, 2], O.A. Svitich[3], T.Z. Kerimov[1, 2]

[1] Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation
[2] Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation
[3] Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Introduction. This paper evaluates the key structural characteristics of turkey cornea and critically analyzes both the obtained results and existing literature to assess the feasibility of using this xenogeneic material for keratoplasty. Currently, more than 12 million patients worldwide are awaiting keratoplasty. The prolonged waiting times is largely driven by severe shortage of cadaveric human corneas required for the procedure. Recent studies have generated growing optimism regarding the potential of xenogeneic keratoplasty; however, the number of animal donors studied to date remains quite limited. In light of this gap, the objective of this study was formulated. **Objective:** to assess the main structural characteristics of turkey (*Meleagris gallopavo*) cornea and to evaluate its potential use as a xenogeneic material for selective keratoplasty. **Materials and methods.** Corneoscleral buttons (n = 24) were isolated from enucleated turkey eyeballs. In the first stage, the corneal microstructure was examined using scanning electron microscopy and confocal microscopy. In the second stage, the feasibility of cutting out a corneal xenograft suitable for deep anterior lamellar keratoplasty was evaluated. In the third stage, the potential for preservation of the obtained xenografts using xenogeneic turkey corneal material was assessed. **Results.** The turkey cornea was shown to possess all the principal layers characteristic of the human cornea. Its mean thickness was 508 ± 33.5 μm, and the presence of Bowman's membrane was confirmed. Preservation of the turkey cornea for up to five days was feasible while maintaining a high endothelial cell density. In addition, the preparation of a xenograft suitable for deep Anterior lamellar keratoplasty from turkey corneal tissue was successfully demonstrated. **Conclusion.** Analysis using confocal microscopy and scanning electron microscopy, together with assessment of xenograft integrity following hypothermic preservation, indicates that turkey cornea represents a promising xenogeneic material for selective keratoplasty. Further studies are warranted to assess its potential application in reconstructive corneal surgery.

Keywords: cornea, turkey, keratoplasty, xenotransplantation, xenogeneic material.

ВВЕДЕНИЕ

По последним данным, на сегодня в мире насчитывается 36 миллионов слепых людей [1]. При этом одной из наиболее распространенных причин потери зрения является поражение роговицы. Для восстановления пораженной ткани роговицы сегодня применяют различные варианты кератопластики – хирургической операции, заключающейся в замене пораженной помутневшей части роговицы реципиента на прозрачную трупную донорскую роговицу.

На сегодня кератопластика крайне востребована, в связи с чем в очереди на данную операцию во всем мире находится более 12 миллионов человек [2, 3]. Основным фактором длительного ожидания кератопластики является значительный дефицит трупных донорских роговиц – основного материала, используемого во время операции по трансплантации роговицы. По этой причине на сегодня поиску и разработке подходящего для кератопластики донорского ксеноматериала посвящается все больше исследований [4–6]. Примечательно, что в историческом аспекте первые задокументированные попытки пересадки роговицы использовали ксенотрансплантаты. Так, автором концепции ксенотрансплантации является Карл Химли. Его ученик Франц Рейзингер в 1818 году в экспериментах на животных провел первую в мире успешную пересадку роговицы и назвал данную процедуру термином «кератопластика», который с неизменным смыслом дошел до наших дней [7]. Первую клиническую ксенотрансплантацию роговицы от животного человеку осуществил Ричард Киссам в 1838 году, использовав в качестве донорского ксеноматериала роговицы свиней [8]. Последующие эксперименты с роговицами различных животных показали скромные результаты. Помимо свиней наиболее обнадеживающие результаты демонстрировали эксперименты по пересадке роговиц гиббонов, которые в 50% случаев оставались прозрачными на сроке наблюдения более 5 месяцев [4]. Однако широкое распространение данного ксеноматериала было исключено, поскольку приматы демонстрируют ограниченную репродуктивную способность, что значительно влияет на доступность материала, а также несет потенциальную опасность передачи многих вирусов, характерных и для человека, в том числе относящихся к ВИЧ-семейству. Помимо вышеуказанных причин использование видов, имеющих много поведенческих сходств с людьми, для части общества

остается этически неприемлемым. По сравнению с нечеловеческими приматами использование свиней имеет несколько преимуществ [4]. Считается, что свиней легче и дешевле разводить, они активно размножаются за счет большого числа особей в помете, существует возможность их генетической модификации для преодоления иммунных барьеров, а также их возможно выращивать в условиях, свободных от внешних патогенов. Помимо вышеуказанных причин свиньи представляют меньшее количество этических проблем, поскольку во многих странах используются в пищу [9]. Однако в некоторых частях мира, исповедующих ислам или иудаизм, использование свиньи как источника роговиц может быть неприемлемо по религиозным соображениям [9]. Также свиная роговица не соответствует человеческой по основным морфологическим характеристикам. Так, толщина свиной роговицы сильно варьирует в зависимости от породы и составляет от 660 до 990 мкм. В то же время нормальная толщина роговицы человека значительно меньше и составляет около 550–560 мкм. Поскольку роговица является биологической линзой, крайне важным аспектом являются ее физические качества. В этом вопросе роговица свиней также значительно отличается от человеческой. Так, толщина свиной роговицы в центральной оптической зоне равна толщине на периферии, в то время как у человека толщина роговицы постепенно увеличивается от центра к периферии. Помимо значимых морфологических отличий роговица свиней не подходит человеку, поскольку индуцирует активную иммунную реакцию. Так, в работе Y.W. Song et al. сообщается, что слой заднего эпителия свиной роговицы экспрессирует CD80 и CD86, что активирует Т-клеточную иммунную реакцию в организме человека и приводит к помутнению и отторжению ксенотрансплантата [10]. Также в работе R. Islam et al. было показано, что нативная свиная роговица индуцирует выработку интерлейкинов (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-1ra), хемокинов (MCP-1, MIP-1α, MIP-1β) и ряда других цитокинов (TNF, G-CSF, INF-γ, FGF-basic). По мнению авторов работы блокада С5 экулизумабом в сочетании с ингибированием TLR4 может иметь терапевтический потенциал при ксенотрансплантации роговицы от свиньи человеку [11]. Еще одной значимой проблемой ксенотрансплантации свиной роговицы является зоонозная передача инфекции. Эндогенный ретровирус свиньи (PERV) является наиболее значимым вирусом, с которым сталкиваются офтальмологи. Известно, что PERV способен интегрироваться в геном свиньи и заражать человеческие клетки в условиях *in vitro*. Исследований *in vivo* о том, что PERV может передаваться хозяевам, на сегодня не существует [10].

По причине значительного морфологического и иммунного несоответствия свиной роговицы человеческой в последние годы подготовку роговичного ксенотрансплантата проводят при помощи децеллюляризации – метода, позволяющего полностью или частично удалить клеточные и иммуногенные компоненты из ксенотрансплантата роговицы, сохраняя при этом внеклеточный матрикс с его нативной микро- и макроскопической структурой. Децеллюляризированная ткань роговицы может служить *in vivo* скаффолдом для регенерации тканей, который сохраняет физиологические свойства, необходимые для замещения органа-мишени. Для внедрения децеллюляризированной роговицы в клиническую практику необходимо введение дополнительного этапа стерилизации для снижения риска передачи трансплантат-ассоциированных инфекций реципиентам. С этой целью обычно используют гамма-облучение – хорошо стандартизированный метод стерилизации [12].

Использование метода децеллюляризации роговицы позволило в последние годы преодолеть основные иммунные барьеры ксенотрансплантации и использовать роговицы животных для лечения заболеваний роговицы у людей. Так, в 2019 году J. Zheng et al. показана возможность использования децеллюляризированных свиных ксенотрансплантатов роговицы для лечения последствий кератита и перфораций роговицы, вызванных вирусом простого герпеса [13]. Позднее, в 2020 году, J. Zheng et al. использовали аналогичные децеллюляризированные свиные ксенотрансплантаты для лечения последствий грибкового кератита, получив значительную прибавку в остроте зрения [14]. Авторы упомянутых исследований акцентируют внимание на высокой эффективности метода децеллюляризации и росте перспективности ксенотрансплантации роговицы в последние годы в связи с совершенствованием способов заготовки ксеноматериала [14].

Развитие ксенотрансплантации роговицы побуждает ученых проводить сравнительные исследования, направленные на поиск оптимального ксеноматериала. Так, в работе ученых из Китая во главе с X.N. Liu в 2016 году сообщаются результаты сравнения эффективности ксенотрансплантации роговицы страуса и свиньи кролику в эксперименте *in vivo* [15]. При анализе полученных данных группа ученых отмечает значительно лучшие результаты прозрачного приживления при использовании роговиц страуса по сравнению с использованием свиных роговиц. В ходе обсуждения результатов исследования авторы подчеркивают необходимость наиболее близкого соответствия основных морфологических и гистологических характеристик донорского ксеноматериала роговицы аналогичным параметрам ткани реципиента. Обобщая полученные данные, авторы исследования приходят к выводу о большем соответствии человеческой роговицы по основным морфологическим

и гистологическим параметрам роговице страуса по сравнению со свиной роговицей. Высокий терапевтический потенциал межвидовой ксенотрансплантации был показан в России еще в середине XX века. Так, в 1956 году в диссертационной работе профессора Аркадия Павловича Нестерова «Экспериментальные исследования по пересадке гетерогенной роговой оболочки» впервые в мире было показано, что использование птичьего, а именно куриного роговичного ксеноматериала во время трансплантации способствует наиболее благоприятному исходу ксенокератопластики по сравнению с использованием роговиц других видов животных [16]. К сожалению, по причине несоответствия диаметра и толщины куриной роговицы человеческой она не может использоваться для современной кератопластики.

В связи с вышеизложенным, опираясь на данные академика А.П. Нестерова [16] и современной научной литературы, С.А. Борзенок предлагает рассмотреть роговицу индейки как возможный перспективный ксеноматериал для ксенокератопластики, поскольку на сегодня в мире нет единого мнения об оптимальном животном-доноре, чей биологический материал возможно использовать в ходе ксенотрансплантации роговицы. По результатам проведенного анализа литературы по теме ксенотрансплантации роговицы становится очевидно, что большинство проведенных исследований посвящены работам со свиными роговицами, однако значительные отличия основных анатомо-топографических, морфологических и рефракционных характеристик свиных роговиц от человеческих являются фундаментальными факторами, ограничивающими возможность клинического применения. В связи с этим нами была определена цель данной работы.

Цель: в эксперименте провести оценку основных структурных характеристик и возможности использования роговицы индейки (лат. *Meleagris gallopavo*) в качестве потенциального ксеногенного материала для селективной кератопластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели использовали головы индейки (лат. *Meleagris gallopavo*) в количестве 12 штук, из которых затем, согласно принятому алгоритму заготовки трупных донорских роговиц в глазном тканевом банке, были выделены 24 роговично-склеральных комплекса. На первом этапе работы головы индейки использовали при проведении конфокальной микроскопии роговицы с целью оценки толщины, морфологической структуры, а также для подсчета особенностей клеточного состава. Конфокальная микроскопия роговицы индейки проводилась контактным методом на цельных головах при помощи конфокального микроскопа HRT3 (Heidelberg Engineering GmbH, Германия). Для оценки особенностей микростроения роговицы индейки проводили сканирующую электронную микроскопию при помощи сканирующего электронного микроскопа JCM-6000 Plus (JEOL, Япония). Для этого образцы роговиц фиксировали в растворах формальдегида 4% на 24 часа. Дегидратацию проводили в растворе ацетона по следующей схеме: 5% раствор ацетона – 20 мин, 10% раствор ацетона – 20 мин, 30% раствор ацетона – 20 мин, 50% раствор ацетона – 20 мин, 70% раствор ацетона – 20 мин, 90% раствор ацетона – 20 мин, 100% ацетон – 3 раза по 20 мин. Полученные дегидратированные образцы роговиц помещались в микропористые капсулы CPD800A (Quorum Technologies Ltd., Великобритания). Затем проводили сушку в течение 30 минут в критической точке (t = 31 °C, P = 7,39 МПа) в блоке сушки K850 (Quorum Technologies Ltd., Великобритания), в ходе которой ацетон в образцах замещался на жидкий CO_2. Затем образцы фиксировали на алюминиевых подставках при помощи карбонового скотча и токопроводящего клея эндотелием вверх и помещали в вакуумную напылительную установку Smart Coater (Structure Probe, Inc., США) для создания электронно-проводящего слоя на поверхности исследуемых роговичных дисков путем нанесения 5 нм слоя золота (проба 999). После окончания пробоподготовки образцы переносили в отсек сканирующего электронного микроскопа для изучения микростроения роговиц. На втором этапе работы из роговично-склеральных комплексов формировали трансплантаты для глубокой передней послойной кератопластики. Для этого выделенный комплекс тканей, состоящий из роговицы и части склеры, ориентировали эндотелием роговицы кверху, фиксируя в таком положении в искусственной передней камере глаза Moria ALK Artificial Anterior Chamber (MORIA Inc., Франция). Затем устанавливали нормотонус и проводили исходную пахиметрическую оценку толщины центральной части роговицы с использованием оптического когерентного томографа iVue100 (Optovue, США). После чего запускали микрокератом Moria Evolution 3E (MORIA Inc., Франция) и формировали трансплантат необходимой толщины (около 350 мкм). Затем проводили итоговую пахиметрическую оценку оставшейся ткани роговицы для контроля толщины сформированного трансплантата для передней послойной кератопластики. На третьем этапе заготовленные трансплантаты для передней послойной кератопластики помещали во флаконы с раствором для консервации роговицы Борзенка–Мороз и хранили в условиях гипотермии (+4 °C). Спустя сутки проводили оценку толщины полученного трансплантата при помощи оптического когерентного томографа. Затем оценивали возможность продолжительной консервации ксенотрансплантата для глубокой передней послойной кератопластики, используя ксеногенный материал роговицы индей-

ки, для чего по окончании консервации на 5-е сутки проводили итоговую пахиметрию при помощи оптического когерентного томографа, после чего трансплантаты выводили из эксперимента и проводили сканирующую электронную микроскопию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенной конфокальной микроскопии глазного яблока индейки установлено, что роговица представлена всеми основными слоями, характерными для человеческой роговицы. Установлено наличие боуменовой мембраны, располагающейся на глубине около 50 мкм, аналогично человеческой характеризующейся гиперрефлективностью и бесструктурностью, отличающейся от человеческой отсутствием на передней поверхности боуменовой мембраны субэпителиального (суббазального) нервного сплетения. Стромальный слой роговицы индейки имеет характерный вид поперечно-полосатой исчерченности. В глубоких слоях определяется наличие единичных интрастромальных нервных волокон. По сравнению с человеческой роговицей в роговице индейки отмечено значительно меньшее количество и плотность стромальных нервных волокон и кератоцитов. Установлено, что толщина роговицы индейки равномерно увеличивается от центра к периферии. Верифицировано наличие десцеметовой мембраны.

Таблица

Основные морфометрические характеристики нативной роговицы индейки

Main morphometric characteristics of native turkey cornea

Толщина роговицы, мкм	508 ± 33,5
Толщина стромы, мкм	440 ± 29,7
Плотность кератоцитов на мм^2	478 ± 43
Плотность эндотелиальных клеток на мм^2	4373 ± 532

Эндотелиальный слой представлен монослоем гексагональных клеток с гиперрефлективной цитоплазмой и гипорефлективными границами межклеточных контактов. Плотность эндотелиальных клеток по данным конфокальной микроскопии составляет 4373 ± 532 кл./мм^2. Пример измерения роговицы индейки в ходе конфокальной микроскопии представлен на рис. 1. Основные морфометрические характеристики нативной роговицы индейки представлены в таблице.

В ходе сканирующей электронной микроскопии установлено, что стромальный слой роговицы индейки представлен плотно упакованными коллагеновыми волокнами, среди которых отмечены минимальные свободные пространства между волокнами и белковые тяжи, скрепляющие коллагеновые волокна в поперечном направлении. По данным электронно-микроскопического исследования, слой заднего эпителия представлен гексагональными клетками с высокой плотностью и тесными межклеточными контактами. Пример снимка сканирующей электронной микроскопии роговицы индейки представлен на рис. 2.

Из энуклеированных глазных яблок индейки по стандартному алгоритму заготовки трупных донорских роговиц были выделены роговично-склеральные комплексы. Процесс выделения роговично-склерального комплекса представлен на рис. 3.

Из выделенных роговично-склеральных комплексов были заготовлены трансплантаты для передней послойной кератопластики. Средняя толщина заготовленного ксенотрансплантата для передней послойной кератопластики составила 325 ± 42,9 мкм. Выкраивание ксенотрансплантата для передней послойной кератопластики со стороны эндотелия в сочетании с использованием лезвия 130 мкм позволяло наиболее точно предусмотреть итоговую толщину полученного ксенотрансплантата.

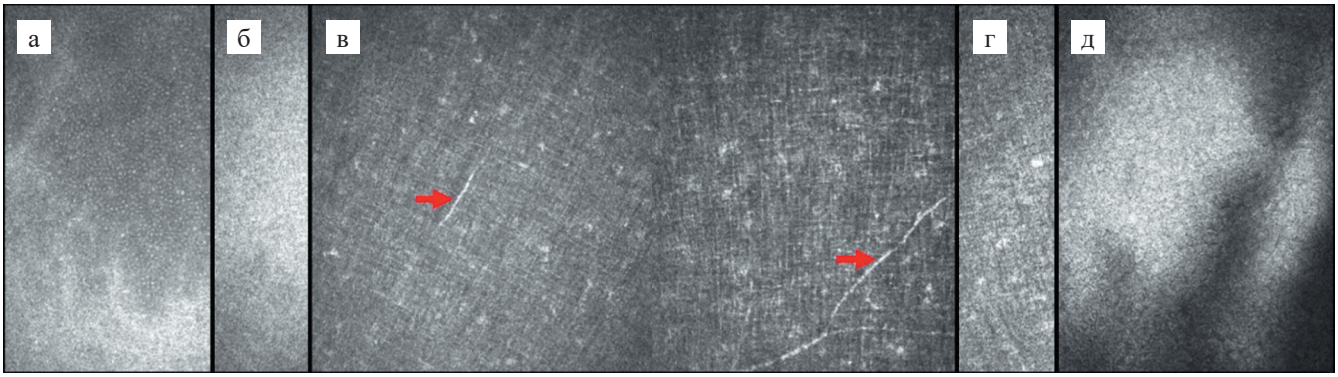


Рис. 1. Конфокальная микроскопия роговицы индейки: а – передний эпителий; б – боуменова мембрана; в – строма; г – десцеметова мембрана; д – задний эпителий. Стрелками указаны стромальные нервные волокна

Fig. 1. Confocal microscopy of a turkey cornea: а – anterior epithelium; б – Bowman's layer; в – stroma; г – Descemet's membrane; д – posterior epithelium. Arrows indicate stromal nerve fibers

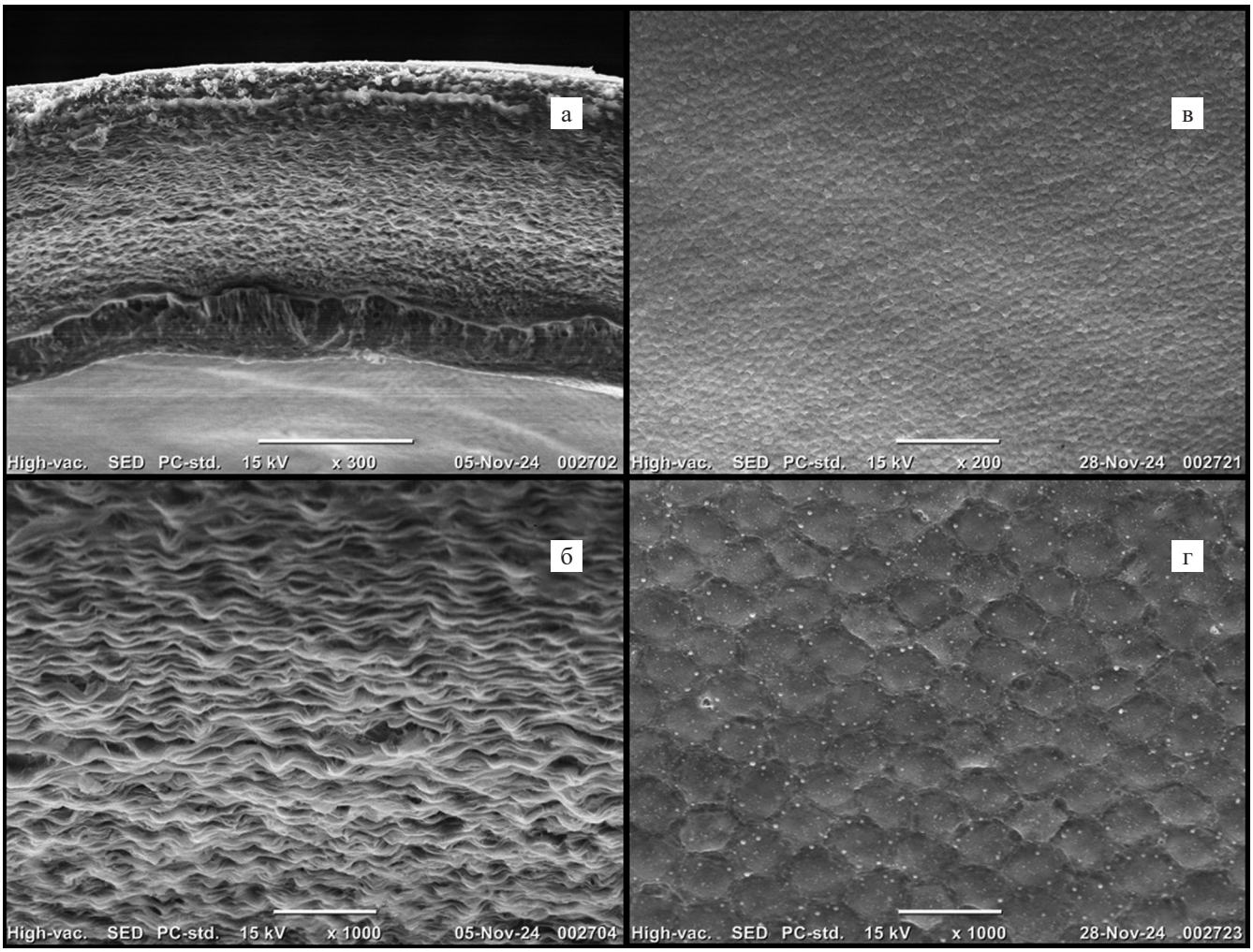


Рис. 2. Сканирующая электронная микроскопия роговицы индейки: а – обзорный снимок стромы; б – коллагеновые волокна стромы; в – обзорный снимок заднего эпителия; г – гексагональные клетки заднего эпителия

Fig. 2. Scanning electron microscopy of a turkey cornea: a – overview of the stroma; б – stromal collagen fibers; в – overview of the posterior epithelium; г – hexagonal cells of the posterior epithelium

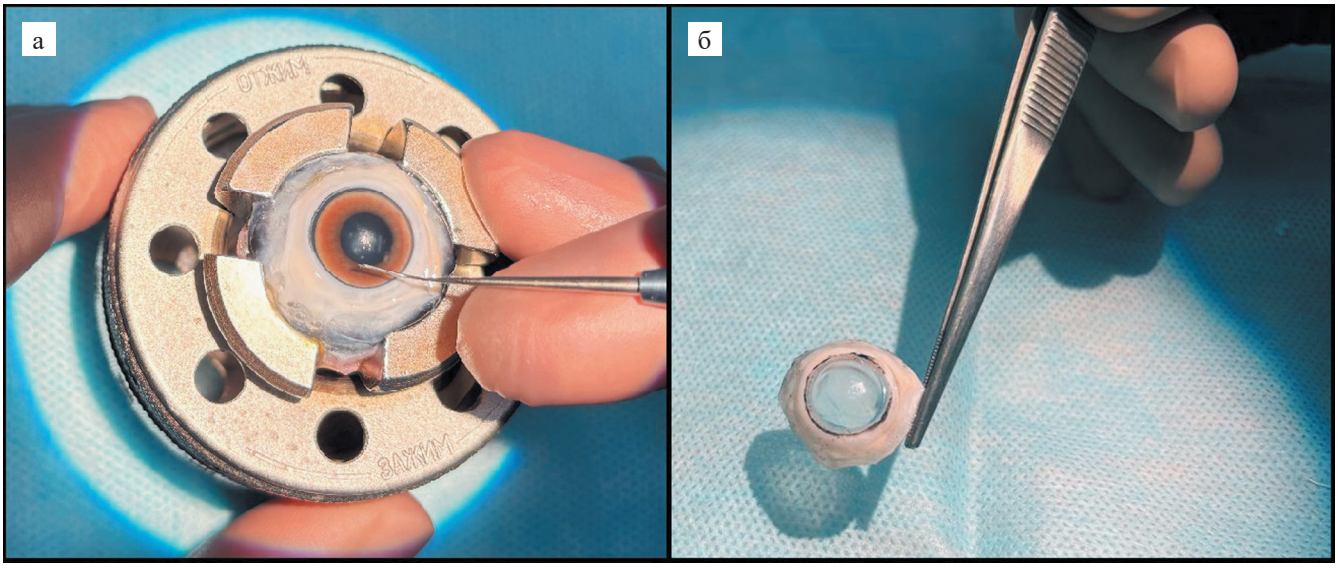


Рис. 3. Процедура выделения из энуклеированного глазного яблока индейки (а) роговично-склерального комплекса (б)

Fig. 3. Procedure for isolating the corneal button (б) from an enucleated turkey eyeball (а)

Спустя сутки консервации толщина трансплантата достоверно увеличилась и составила 385 ± 53,9 мкм. Пример оценки заготовленного трансплантата для передней послойной кератопластики методом оптической когерентной томографии после 1 суток гипотермической консервации в растворе для хранения роговицы с толщиной роговицы в центральной зоне, равной 369 мкм, представлен на рис. 4.

Величина отека ксенотрансплантата для передней послойной кератопластики на основе роговицы индейки на всех сроках наблюдения не превышала величину отека роговицы человека на аналогичных сроках наблюдения. Величину отека ксенотрансплантата стоит учитывать при подготовке ксенотрансплантата для использования в клинической практике аналогично трансплантатам, заготовленным из трупных донорских человеческих роговиц. Среднее значение толщины ксенотрансплантата для передней послойной кератопластики спустя 5 суток гипотермической консервации в растворе для хранения роговицы составило 445 ± 61,5 мкм. Пример оценки заготовленного ксенотрансплантата для передней послойной кератопластики методом оптической когерентной томографии после 5 суток гипотермической консервации в растворе для хранения роговицы с толщиной роговицы в центральной зоне, равной 433 мкм, представлен на рис. 5.

По окончании консервации на 5-е сутки образцы экспериментальных ксенотрансплантатов роговицы для передней послойной ксенокератопластики были исследованы методом сканирующей электронной микроскопии. Было установлено, что спустя 5 суток консервации поверхность стромы после работы микрокератома имела ровный рельеф, коллагеновые волокна трансплантата сохраняли правильную поперечно-полосатую исчерченность. По данным сканирующей электронной микроскопии отмечена сохранность пласта клеток заднего эпителия, имеющих гексагональную форму, что говорит о переносимости роговицы индейки гипотермической консервации до 5 суток. Пример изображения роговицы спустя 5 суток консервации, полученный методом сканирующей электронной микроскопии, представлен на рис. 6.

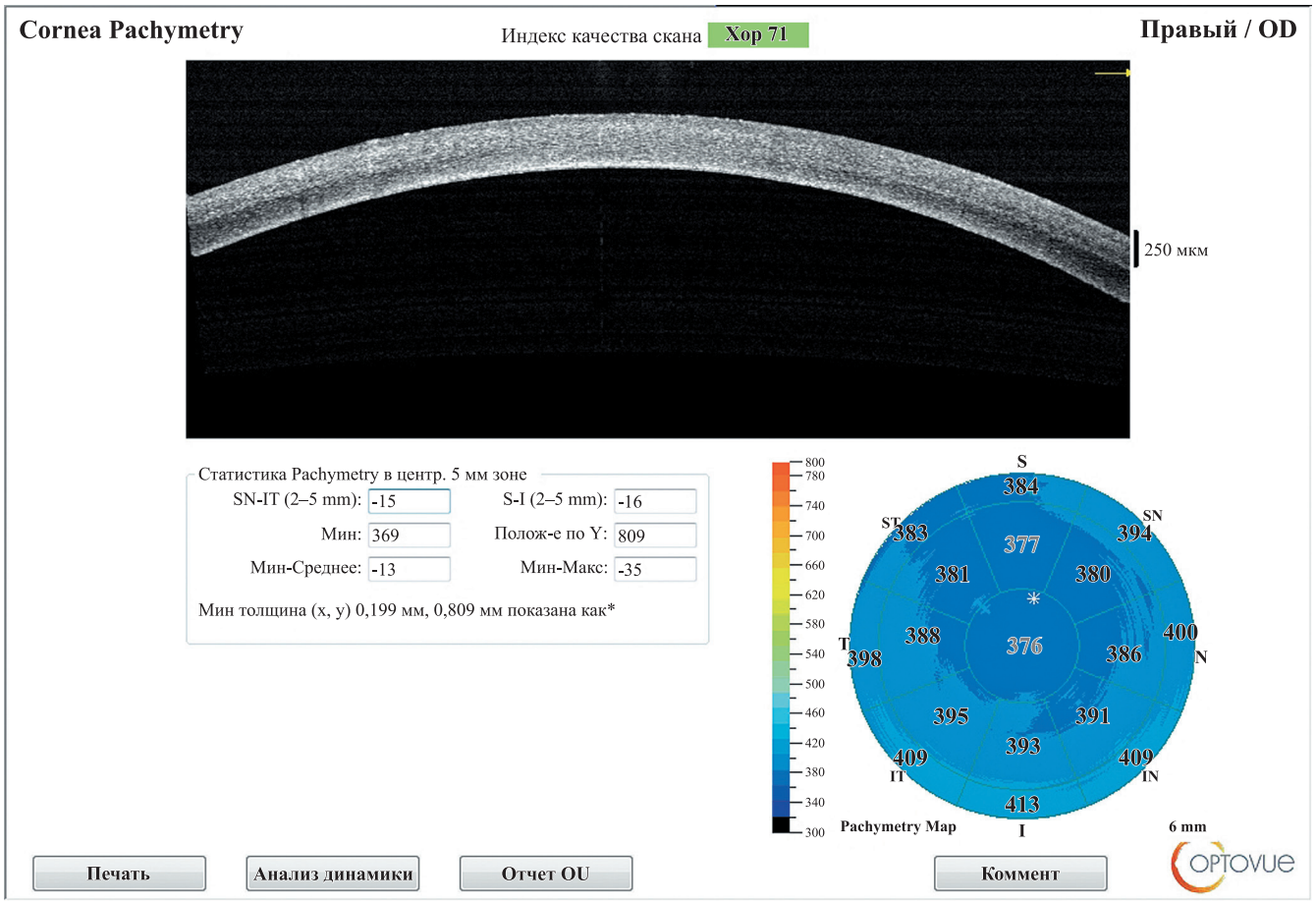


Рис. 4. Оптическая когерентная томография трансплантата для передней послойной кератопластики после 1 суток консервации

Fig. 4. Optical coherence tomography of the graft for anterior lamellar keratoplasty after 1 day of preservation

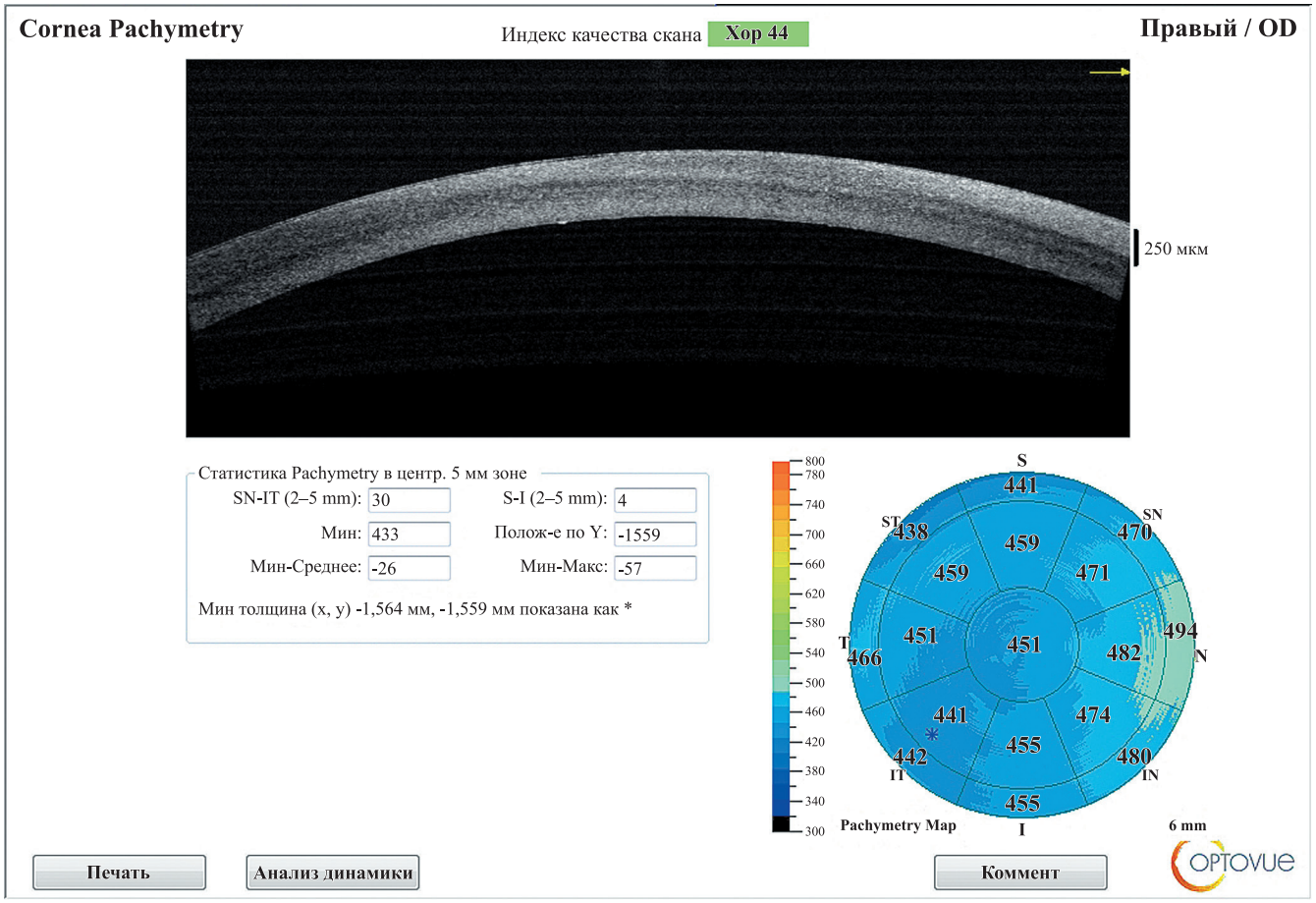


Рис. 5. Оптическая когерентная томография трансплантата для передней послойной кератопластики после 5 суток консервации

Fig. 5. Optical coherence tomography of the graft for anterior lamellar keratoplasty after 5 days of preservation

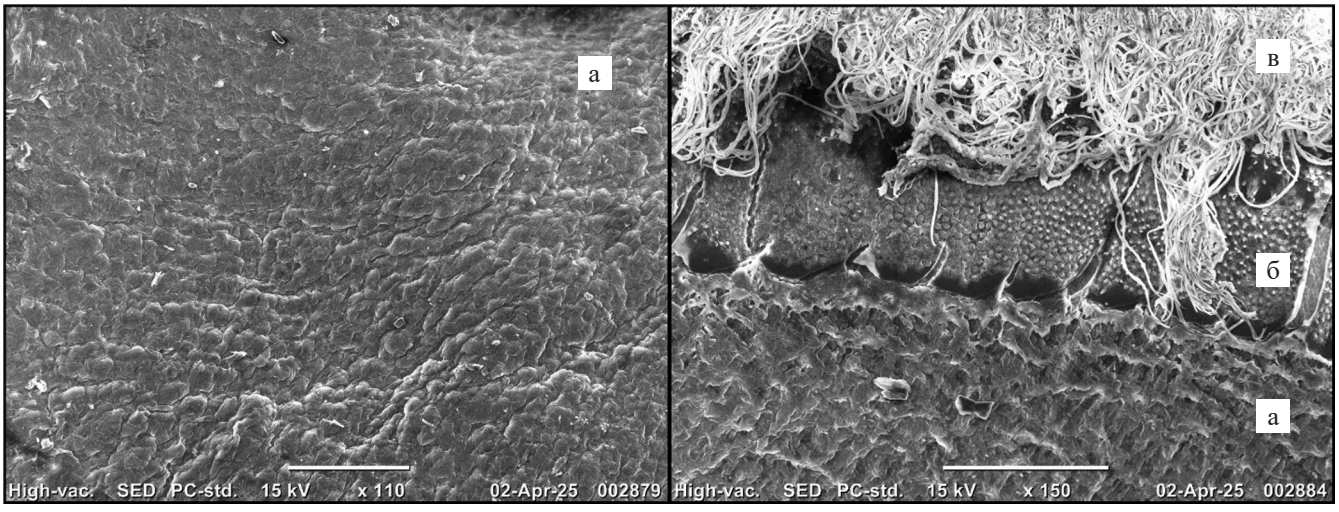


Рис. 6. Сканирующая электронная микроскопия роговицы индейки после гипотермической консервации на 5-е сутки: а – поверхность стромы после работы микрокератома; б – эндотелий на периферии роговицы; в – трабекулярная сеть глаза

Fig. 6. Scanning electron microscopy of a turkey cornea after 5 days of hypothermic preservation: a – stromal surface after microkeratome treatment; б – endothelium at the periphery of the cornea; в – trabecular meshwork of the eye

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа была посвящена проведению экспериментальной оценки основных структурных характеристик роговицы индейки, а также изучению возможности использования роговицы индейки в качестве потенциального ксеногенного материала для селективной кератопластики, в частности для передней послойной кератопластики. Исследования трупных донорских человеческих роговиц, как показано в научной литературе, возможно проводить при помощи некоторых офтальмологических приборов, однако это может быть затруднительно при использовании ксеногенного материала. В этой связи в ходе настоящего исследования впервые показана возможность проведения конфокальной микроскопии роговицы индейки на нативных глазах индейки, без предшествующей энуклеации, что позволяет объективизировать полученные данные. Интерпретация полученных данных проводилась специалистами с многолетним опытом работы с данными приборами, а также все исследования выполнялись с привлечением одних и тех же специалистов и калиброванных приборов. В результате проведенного исследования впервые было получено представление о следующих фундаментальных характеристиках роговицы индейки по данным конфокальной микроскопии: толщина роговицы индейки 508 ± 33,5 мкм; толщина стромального слоя 440 ± 29,7 мкм, плотность кератоцитов 478 ± 43 кл./мм^2 и плотность эндотелиальных клеток 4373 ± 532 кл./мм^2. Установлено, что из роговицы индейки возможно сформировать ксенотрансплантат для передней послойной кератопластики необходимой толщины при помощи стандартного оборудования Глазного тканевого банка. Показано, что модернизация оборудования под данный ксеноматериал в таком случае не требуется. Также установлено, что ксенотрансплантат для передней послойной кератопластики из роговицы индейки переносит гипотермическую консервацию в среде для хранения роговицы Борзенка–Мороз до 5 суток. В данной работе показана часть основных параметров роговицы индейки, однако на данном этапе можно заключить, что роговица индейки является перспективным материалом для ксенокератопластики, поскольку широко распространенные свиные роговицы по основным ключевым параметрам, в том числе по толщине, имеют значительные отличия от человеческих роговиц. Так, толщина роговицы свиньи в центральной зоне значительно превосходит человеческую, что, вероятно, для их использования потребует пересмотра и модернизации оборудования для заготовки трансплантата для передней послойной кератопластики. В этой связи в отличие от свиной роговицы роговица индейки в значительной степени приближена по толщине к человеческой. Поскольку роговица, как известно, вносит значительный вклад в оптическую систему глаза, крайне важно отметить, что роговица свиньи имеет одинаковую толщину центральной зоны и периферии, что является значительным отличием от роговицы индейки и человека, которые имеют более тонкую центральную часть и равномерно утолщаются к периферии. Таким образом, вышеуказанные особенности не позволяют охарактеризовать свиную роговицу как оптимальный ксеноматериал для кератопластики. По этой причине существует возможность использования роговицы индейки в процессе разработки ксенотрансплантата для кератопластики в качестве нового ксеногенного материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о фундаментальных особенностях строения роговицы индейки, а именно общая морфологическая структура, толщина роговицы, плотность кератоцитов и клеток эндотелиального монослоя, количество нервных волокон и организация коллагеновых волокон стромы, позволяют охарактеризовать роговицу индейки как перспективный донорский ксеногенный материал для ксенокератопластики, однако требующий дальнейшего изучения перед возможностью применения в реконструктивной хирургии роговицы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Ackland P, Resnikoff S, Bourne R*. World blindness and visual impairment: despite many successes, the problem is growing. *Community Eye Health*. 2017; 30 (100): 71–73.
2. *Holland G, Pandit A, Sánchez-Abella L, Haiek A, Loinaz I, Dupin D et al*. Artificial Cornea: Past, Current, and Future Directions. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 12; 8: 770780. doi: 10.3389/fmed.2021.770780.
3. *Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, Thuret G*. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb; 134 (2): 167–173. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4776.
4. *Yoon CH, Choi HJ, Kim MK*. Corneal xenotransplantation: Where are we standing? *Prog Retin Eye Res*. 2021 Jan; 80: 100876. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100876.
5. *Nascimento H, Martins TMM, Moreira R, Barbieri G, Pires P, Carvalho LN et al*. Current Scenario and Future Perspectives of Porcine Corneal Xenotransplantation. *Cornea*. 2025 Mar 1; 44 (3): 387–404. doi: 10.1097/ICO.0000000000003723.
6. *Kim MK, Hara H*. Current status of corneal xenotransplantation. *Int J Surg*. 2015 Nov; 23 (Pt B): 255–260. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.07.685.

7. *Maghsoudlou P, Sood G, Gurnani B, Akhondi H*. Cornea Transplantation. 2024 Feb 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969512/.
8. *Crawford AZ, Patel DV, McGhee CNj*. A brief history of corneal transplantation: From ancient to modern. *Oman J Ophthalmol*. 2013 Sep; 6 (Suppl 1): S12–S17. doi: 10.4103/0974-620X.122289.
9. *Hara H, Cooper DK*. Xenotransplantation – the future of corneal transplantation? *Cornea*. 2011 Apr; 30 (4): 371–378. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181f237ef.
10. *Song YW, Pan ZQ*. Reducing porcine corneal graft rejection, with an emphasis on porcine endogenous retrovirus transmission safety: a review. *Int J Ophthalmol*. 2019 Feb 18; 12 (2): 324–332. doi: 10.18240/ijo.2019.02.21.
11. *Islam R, Islam MM, Nilsson PH, Mohlin C, Hagen KT, Paschalis EI et al*. Combined blockade of complement C5 and TLR co-receptor CD14 synergistically inhibits pig-to-human corneal xenograft induced innate inflammatory responses. *Acta Biomater*. 2021 Jun; 127: 169–179. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.047.
12. *Shi Y, Bikkuzin T, Song Z, Jin X, Jin H, Li X, Zhang H*. Comprehensive evaluation of decellularized porcine corneal after clinical transplantation. *Xenotransplantation*. 2017 Nov; 24 (6): e12338. doi: 10.1111/xen.12338.
13. *Zheng J, Huang X, Zhang Y, Wang Y, Qin Q, Lin L et al*. Short-term results of acellular porcine corneal stroma keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Xenotransplantation*. 2019 Jul; 26 (4): e12509. doi: 10.1111/xen.12509.
14. *Zheng Q, Zhang Y, Ren Y, Zhao Z, Hua S, Li J et al*. Deep anterior lamellar keratoplasty with cross-linked acellular porcine corneal stroma to manage fungal keratitis. *Xenotransplantation*. 2021 Mar; 28 (2): e12655. doi: 10.1111/xen.12655.
15. *Liu XN, Zhu XP, Wu J, Wu ZJ, Yin Y, Xiao XH et al*. Acellular ostrich corneal stroma used as scaffold for construction of tissue-engineered cornea. *Int J Ophthalmol*. 2016 Mar 18; 9 (3): 325–331. doi: 10.18240/ijo.2016.03.01.
16. *Нестеров АП*. Экспериментальные исследования по пересадке гетерогенной роговой оболочки: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Куйбышев, 1956; 20. *Nesterov AP*. Experimental studies on transplantation of heterogeneous cornea: Abstract of Cand. Sci. (Medicine) dissertation. Kuibyshev, 1956; 20.

Статья поступила в редакцию 8.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 8.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-164-180

ЭПИГЕНЕТИКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ, ПРЕДИКТИВНАЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛ МИКРОРНК (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

С.О. Шарапченко[1], Д.А. Великий[1], 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

Эпигенетика – наука, изучающая изменения в экспрессии генов, не связанные с модификациями первичной структуры ДНК. Эти изменения регулируются химическими модификациями ДНК, гистонов и некодирующих РНК, формируя «эпигеном», который определяет функциональную активность генома. Эпигенетические механизмы играют ключевую роль в дифференцировке клеток, развитии организма и адаптации к внешним условиям. В медицине они стали объектом пристального внимания из-за их связи с онкологическими, аутоиммунными и нейродегенеративными заболеваниями. Молекулы микроРНК, будучи элементами эпигенетических механизмов, играют важную роль в регуляции иммунного ответа, в том числе после трансплантации органов, что открывает новые горизонты для персонализированного подхода к ведению пациентов трансплантологического профиля. Совокупность прежде накопленных данных о роли микроРНК при трансплантации солидных органов свидетельствует о возможности расширения существующего арсенала диагностических критериев путем внедрения омиксных технологий в качестве вспомогательного диагностического инструмента для обеспечения эффективного функционирования трансплантированных органов. В настоящем обзоре представлены результаты систематического анализа современной литературы, посвященной клинической значимости молекул микроРНК в современной трансплантологии; показан диагностический и предиктивный потенциал отдельных микроРНК в отношении развития осложнений у реципиентов сердца, легких, почки, печени; рассмотрены современные подходы к применению микроРНК в качестве мишеней для терапии.

Ключевые слова: трансплантация солидных органов, микроРНК, диагностика, прогноз, биомаркеры, дисфункция, отторжение, фиброз.

EPIGENETICS IN CLINICAL TRANSPLANTOLOGY: DIAGNOSTIC, PREDICTIVE, AND THERAPEUTIC SIGNIFICANCE OF MICRORNA MOLECULES (SYSTEMATIC REVIEW)

S.O. Sharapchenko[1], D.A. Velikiy[1], 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

Epigenetics is the study of changes in gene expression that occur without alterations in the primary DNA sequence. These changes are mediated by chemical modifications of DNA, histones, and non-coding RNAs, collectively forming the epigenome, that determines the functional activity of the genome. Epigenetic mechanisms play a fundamental role in cellular differentiation, organismal development, and adaptation to external conditions. In medicine, they have attracted considerable attention due to their involvement in the pathogenesis of oncological,

Для корреспонденции: Шарапченко Софья Олеговна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 193-87-62. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Sofya Sharapchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 193-87-62. E-mail: transplant2009@mail.ru

autoimmune, and neurodegenerative diseases. MicroRNAs (miRNAs), as key components of epigenetic mechanisms, play a critical role in controlling immune responses, including those occurring after organ transplantation. This has opened new opportunities for a personalized approach to the management of transplant recipients. Accumulating evidence on the role of miRNAs in solid organ transplantation suggests that integration of omics technologies may expand the existing arsenal of diagnostic criteria, serving as an auxiliary diagnostic tool for monitoring graft function. This systematic review presents a comprehensive analysis of the current literature on the clinical significance of miRNAs in modern transplantology. It highlights the diagnostic and predictive potential of specific miRNAs in relation to the development of complications in recipients of heart, lung, kidney, and liver transplants, and examines current approaches to the use of miRNAs as therapeutic targets.

Keywords: solid organ transplantation, miRNAs, diagnosis, prognosis, biomarkers, dysfunction, rejection, fibrosis.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов является радикальным и наиболее эффективным методом лечения заболеваний в терминальной стадии. Вместе с тем, несмотря на непрерывное совершенствование техники оперативного вмешательства и расширение арсенала средств фармакологической поддержки, по-прежнему существует риск развития осложнений различной природы, требующих своевременной коррекции терапии [1]. Таким образом, разработка новых эффективных подходов к обеспечению длительной выживаемости трансплантата входит в круг приоритетных задач трансплантологии.

«Золотым стандартом» диагностики патологии трансплантированных органов долгие годы остается биопсия, сопряженная со всеми рисками инвазивных вмешательств. Одним из наиболее доступных путей решения проблемы ранней диагностики и лечения патологий, приводящих к дисфункции и утрате трансплантированных органов, является поиск альтернативных малоинвазивных методов скрининга, основанных на оценке содержания биомаркеров в крови или других биологических жидкостях организма [2].

Появление геномных и постгеномных технологий стало настоящим прорывом в диагностике и лечении сердечно-сосудистых, онкологических и других тяжелых заболеваний. Современные исследования направлены на изучение молекулярных механизмов индукции иммунологической толерантности, поиск новых диагностических и прогностических критериев оценки рисков [3]. Для трансплантологии научное и практическое значение имеют механизмы регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа, возможность модуляции экспрессии генов.

Сравнительно молодым направлением научных изысканий является эпигенетика – раздел генетики, изучающий изменения в экспрессии генов, не связанные с модификациями первичной структуры ДНК [4]. С каждым годом число публикуемых работ, посвященных роли эпигенетики в развитии различных патологий, неуклонно растет, отражая заинтересованность ученых и клиницистов в развитии данного направления.

В роли эффективных индикаторов и мишеней для таргетной терапии ряда социально-значимых заболеваний рассматривается класс малых некодирующих РНК (микроРНК), выступающих ключевыми регуляторами экспрессии генов [5]. Со времени открытия в 1993 году американскими генетиками Виктором Амбросом и Гэри Равканом структуры молекул микроРНК проведено немало исследований роли последних. В геноме человека открыто более двух тысяч молекул, а авторы, описавшие «фундаментальный принцип, регулирующий активность генов», были удостоены в 2024 году Нобелевской премии по физиологии и медицине. Очевидно, возможность применения микроРНК в различных областях медицины, в том числе трансплантологии, станет предметом научных разработок на ближайшие годы. Вместе с тем немногочисленные систематические обзоры, затрагивающие тему микроРНК при трансплантации солидных органов, имеют ряд ограничений дизайна исследования:

– рассматривается роль микроРНК при конкретном виде трансплантации [6];
– изучается роль микроРНК в механизмах повреждения органа в контексте различных патологий, а пациенты трансплантологического профиля являются только частью общей когорты [7];
– изучается участие микроРНК в развитии конкретного осложнения [8].

Приведенные факты указывают на актуальность всестороннего анализа новейших литературных данных о роли микроРНК в трансплантологии в совокупности с уже накопленными знаниями об участии данных молекул в сложных каскадах реакций иммунного ответа и повреждения трансплантата.

Цель настоящего обзора – систематизация и анализ опубликованных в научной литературе данных о молекулах микроРНК как элементах эпигенетики и клинической значимости микроРНК при трансплантации солидных органов.

МЕТОДИКА ПОИСКА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Поиск литературных данных проводился в электронных базах научного цитирования PubMed (www/ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и РИНЦ (https://www.elibrary.ru).

Для формирования поисковых запросов в РИНЦ (дата последнего поиска – 20.09.2025) были выбраны следующие комбинации ключевых слов: микроРНК* трансп* орган* эпигенетик*; microRNA* transplant* organ* epigenetic*; микроРНК* трансп* орган*; microRNA* transplant* organ*; микроРНК* трансп* печень*; microRNA* transplant* liver*; microRNA* transplant* renal*; микроРНК* трансп* почка*; microRNA* transplant* kidn*; микроРНК* трансп* сердце*; microRNA* transplant* heart*; микроРНК* трансп* легкие*; microRNA* transplant* lung*.

Для формирования поисковых запросов в PubMed (дата последнего поиска – 25.09.2025) были выбраны: microRNA transplant organ; epigenetic transplant organ; microRNA transplant liver; microRNA transplant kidney; microRNA transplant renal; microRNA transplant heart; microRNA transplant lung.

В анализ включались полнотекстовые обзоры, метаанализы и оригинальные статьи на русском и английском языках, содержание которых раскрывало результаты изучения экспрессии различных молекул микроРНК при трансплантации солидных органов – сердца, почки, печени, легких (в клинике и на животных моделях) в контексте:

- связи микроРНК с клиническими результатами трансплантации (развитием патологических состояний/осложнений, выживаемостью);
- диагностических, прогностических и терапевтических возможностей микроРНК;
- оценки методик количественного измерения микроРНК и интерпретации результатов в различных локусах;
- связи уровней микроРНК с антропометрическими и другими показателями реципиентов;
- изучения сигнальных путей микроРНК, повреждающего и протективного воздействия на трансплантат;
- связи микроРНК с режимом и эффективностью иммуносупрессивной терапии;
- клинического применения.

Критериями исключения стали:

- применение микроРНК при трансплантации клеток костного мозга, стволовых клеток;
- метилирование ДНК;
- модификация гистонов;
- публикации в виде препринтов, материалов конференций;
- дублирующиеся публикации.

Структура поиска литературных данных представлена на рис. 1.

Все публикации, полученные после ввода поисковых запросов на каждом из ресурсов, были оценены на предмет соответствия теме обзора и объединены в общий массив работ. Следующим этапом отбора стало исключение повторяющихся публикаций и работ, не соответствующих критериям включения.

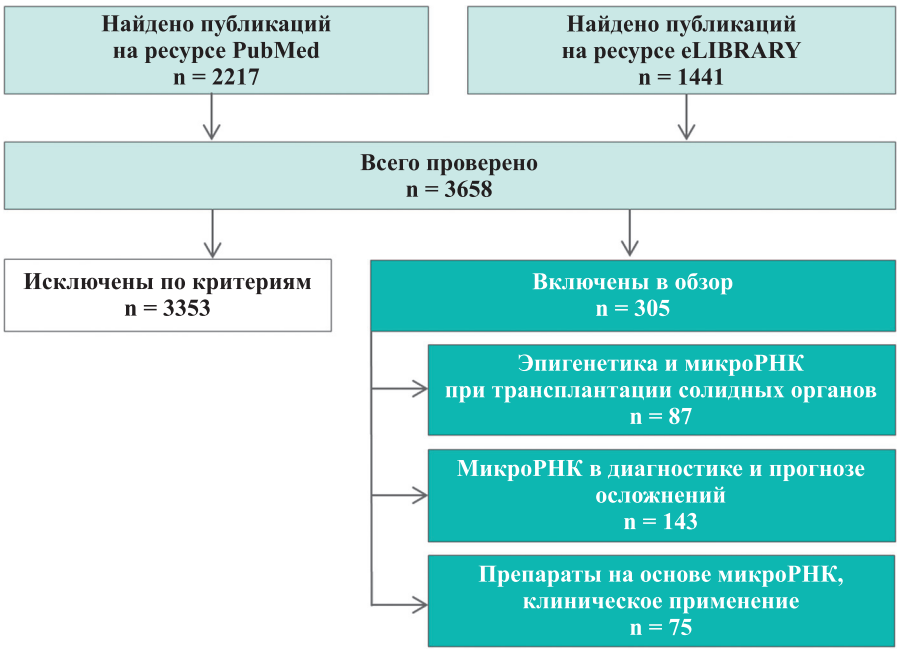


Рис. 1. Блок-схема методики отбора публикаций для систематического анализа

Fig. 1. Flow diagram of the literature selection process for the systematic review

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичный поисковый запрос на ресурсе eLIBRARY представил 242 работы по теме эпигенетики и 1199 публикаций по микроРНК при трансплантации органов. Поиск на ресурсе PubMed позволил выделить из общего массива научной литературы 676 публикаций с упоминанием эпигенетики и 1541 публикацию с упоминанием микроРНК.

Первые публикации по теме эпигенетики в трансплантологии датированы 1988 годом, пик числа публикуемых работ пришелся на период с 2016-го по 2020 г. (рис. 2, а). Появление работ с термином «микроРНК» фиксируется значительно позже – в 2009 году, пик числа – в 2019 г. (рис. 2, б). Следующим шагом стал отбор из результатов поиска статей, не соответствующих критериям включения, позволивший сократить общее число анализируемых публикаций до 305 работ, которые распределились по трем основным направлениям:

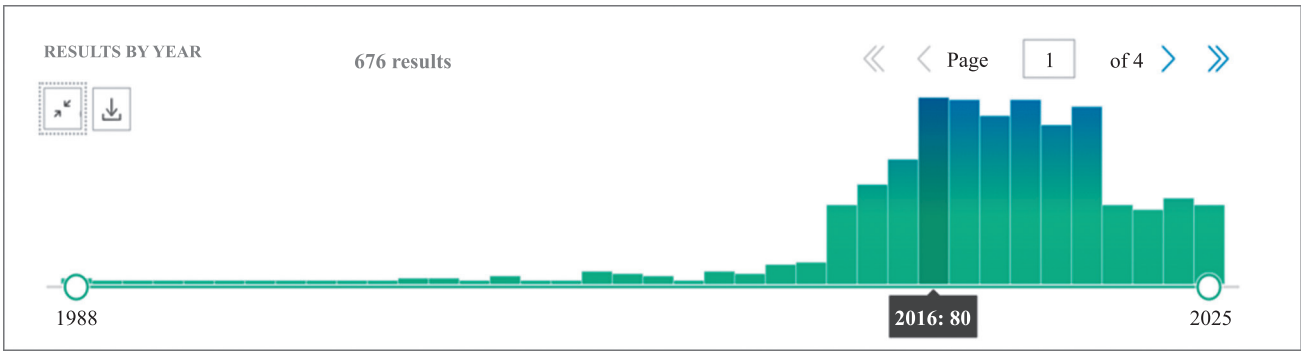
– эпигенетика и микроРНК при трансплантации солидных органов;
– микроРНК в диагностике и прогнозе осложнений;
– препараты на основе микроРНК, клиническое применение.

Опубликованные работы демонстрируют актуальность изучения эпигенетических механизмов, в частности микроРНК, при развитии патологических состояний у реципиентов солидных органов. Однако, несмотря на растущий интерес исследователей к микроРНК, большинство работ, посвященных значимости этих молекул при трансплантации органов, являются поисковыми, а внедрение микроРНК в широкую клиническую практику ограничено малым числом рандомизированных и проспективных клинических исследований, отсутствием стандартизированных методов количественной оценки, а также неоднозначностью результатов различных авторов. Последнее отчасти обусловлено многочисленностью молекул микроРНК и плейотропностью их действия в различных тканях и органах.

ЭПИГЕНЕТИКА КАК НОВОЕ НАУЧНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

Впервые термин «эпигенетика» был предложен английским биологом Конрадом Уоддингтоном в 1942 году для описания концепции «эпигенетического ландшафта», раскрывающего сложные динамические связи между внешней средой и геномом в процессе формирования фенотипа [9]. Воздействие факторов окружающей среды на организм приводит к формированию внутренних каскадов регуляции активности генома, способных к передаче и активации у нескольких поколений потомства. Таким образом,

а



б

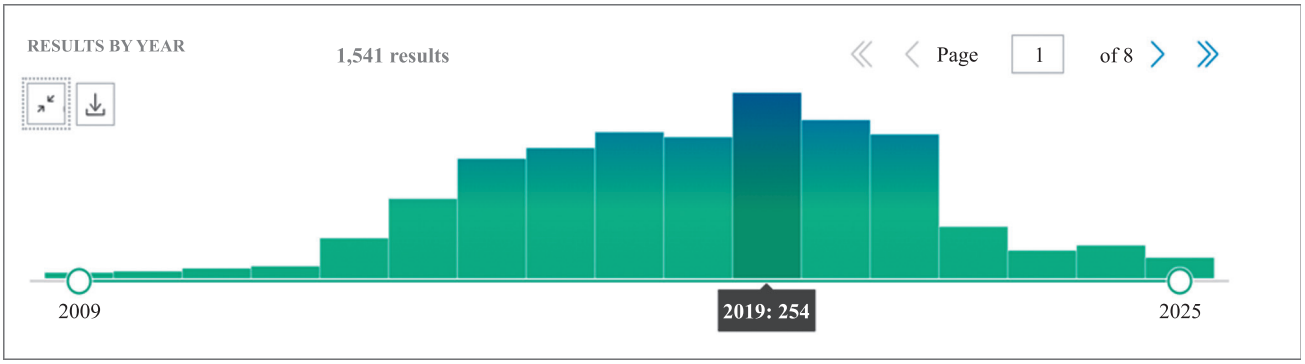


Рис. 2. Диаграмма распределения по годам массива публикаций на ресурсе PubMed по запросу: а – «epigenetic transplant organ»; б – «microRNA transplant organ»

Fig. 2. Distribution by year of publications on PubMed for the following search queries: a – «epigenetic transplant organ»; б – «microRNA transplant organ»

сохранность вида обеспечивается стабильностью генетического материала организма, а адаптация к изменяющимся условиям окружающей среды – совокупностью многообразия и разнонаправленности эпигенетических факторов, направленных на длительное программирование генной активности вплоть до «выключения» конкретных генов фенотипа [10, 11]. Широкий интерес к этой ветви генетики возник на рубеже XX и XXI веков после проведения серии экспериментов, продемонстрировавших возможность организма под воздействием факторов внешней среды наследовать активность тех или иных генов, а также способность к их «выключению» при устранении стимулирующего внешнего фактора [12].

Открытие уникальных свойств обратимости эпигенетических модификаций произвело переворот в классической генетике. Рассуждая о различиях генетики и эпигенетики, выдающийся английский биолог, нобелевский лауреат Питер Медавар говорил следующее: «Генетика предполагает, а эпигенетика располагает», подразумевая, что не столько унаследованный набор генов, сколько совокупность факторов внешней среды в большей степени предопределяет риск развития конкретных патологий на протяжении всей последующей жизни индивида и нескольких поколений его потомков. Доказательством данного феномена стали результаты экспериментов на плодовых мухах дрозофилах, у которых под влиянием температурных изменений внешней среды активировался один хромосомный элемент, который менял цвет глаз потомства с желтого на красный [13].

В 2004 году новозеландскими учеными Питером Глюкманом и Марком Хансоном была сформулирована так называемая гипотеза несоответствия, согласно которой, в период эмбрионального развития запускается процесс адаптации индивида к внешним условиям, позволяя эмбриону «предугадать» условия будущей жизни и максимально приспособиться к ним. В случае подтверждения прогноза сформированный фенотип станет залогом высокой выживаемости, в противном случае невостребованная адаптация может стать причиной патологии [14]. Подтверждение данной гипотезы представил голландский эпидемиолог Ламберт Люми, изучавший жизнь взрослых жителей Нидерландов, появившихся на свет во время голодной зимы 1944–1945 гг. Так, у женщин в условиях недостаточного питания в 3-м триместре беременности впоследствии родились дети со сниженными антропометрическими характеристиками. Эти же дети, выросшие и прожившие в дальнейшем всю жизнь в довольно благоприятных условиях, в зрелом возрасте в 19 раз чаще страдали ожирением, сахарным диабетом второго типа и гипертонической болезнью, чем те, что вынашивались матерями, получавшими достаточное питание [15]. Причиной этому послужил механизм пренатального метаболического импринтинга (программирования), реализуемый именно на последних месяцах беременности и спровоцировавший внутриутробное прогнозирование голодных условий обитания и включение у плода гена, отвечающего за усиленное запасание питательных веществ. Еще более примечательным стал факт наследования уже следующим поколением как антропометрических характеристик своих «недокормленных» в утробе родителей, так и частоты развития заболеваний во взрослом возрасте.

Описанные фундаментальные открытия позволили по-новому взглянуть на проблему распространенных заболеваний с учетом их генетической или эпигенетической природы, а значит, и перспектив обратимости патологических процессов, что в масштабах национального здравоохранения приобретает колоссальное значение. На сегодняшний день получены убедительные данные о связи эпигенетических нарушений с развитием онкологических, метаболических и аутоиммунных заболеваний.

СТАНОВЛЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЭПИГЕНЕТИКИ

Развитие эпигенетики в России складывалось весьма непросто, тем не менее наши соотечественники внесли значительный вклад в это перспективное направление. Пионером тогда еще советской эпигенетики по праву считают Б.Ф. Ванюшина (1933–2019 гг.), чьи работы стали прочной научной базой для современных исследований в области геронтологии, онкологии и биотехнологий. Уже в начале 1970-х Ванюшин и его команда одними из первых в мире доказали, что метильные группы, присоединяющиеся к цитозину в ДНК, играют важнейшую роль в подавлении активности генов, а паттерны метилирования зависят от внешних факторов (стресс, питание и др.) и меняются в ходе развития организма. Также был открыт механизм гипометилирования ДНК при развитии онкологических заболеваний, заключающийся в нарушении процесса метилирования в опухолевых клетках и приводящий к активации онкогенов [16]. Именно это революционное открытие предвосхитило современные исследования роли эпигенома в онкогенезе. Идеи о связи метилирования и рака, выдвинутые в конце прошлого столетия, стали основой для разработки ДНК-метилтрансферазных ингибиторов (например, азацитидина), используемых сегодня в лечении лейкозов. Позже, в 1980-х, Ванюшиным был описан и механизм накопления в клетках с возрастом ошибок метилирования, нарушающих работу генов и связанных со старением; сформулирована концепция возрастзависимого метилирования [17].

Параллельно с этим в нашей стране успешно изучалась эпигенетика стресса растений и животных в целях повышения эффективности сельского хозяйс-

тва. Эксперименты В.В. Хлебовича (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск) продемонстрировали влияние экстремальных внешних условий (засуха, холод) на наследуемость активности генов у сельскохозяйственных культур [18]. В результате серии экспериментов был выведен сорт пшеницы, устойчивый к засолению почв, но главное – стала очевидна возможность так называемого перепрограммирования эпигенома [19].

В начале XXI века как в России, так и во всем мире произошел настоящий технологический скачок – с появлением методов тотального секвенирования геномов, позволяющих проводить картирование белков, значительно расширилось понимание эпигенетических механизмов, определившее вектор новых исследований в мировой медицине и биологии.

КЛЮЧЕВЫЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Эпигенетические механизмы регулируют развитие организма и дифференцировку клеток, обеспечивают гибкость и адаптивность генома, позволяя клеткам реагировать на изменения окружающих условий через биохимические реакции, контролируемые конкретными ферментами [20]. Дисрегуляция эпигенетических процессов тесно связана с развитием самых различных патологий.

Выделяют три главных механизма эпигенетических модификаций: геномный, заключающийся в метилировании ДНК при участии ферментов; протеомный (посттрансляционные изменения гистонов в их неструктурированных N-концевых доменах); транскриптомный (регуляция экспрессии генов посредством молекул микроРНК). Все эти процессы не только взаимно влияют на структурную и функциональную организацию хроматина, но и дублируют друг друга, тем самым обеспечивая надежность передачи эпигенетических сигналов.

Метилирование ДНК – процесс присоединения метильной группы (CH3) к цитозину при наличии комплементарного ему гуанина с образованием двух нуклеотидов, разделенных фосфатом (CpG). Биологическая роль данного процесса состоит в подавлении транскрипции транспозонов (так называемых прыгающих генов, составляющих до 45% генома человека), неконтролируемая активность которых приводит к дестабилизации генома, хромосомным аномалиям, иммунодефициту и онкотрансформации клеток [20]. Будучи центральным эпигенетическим механизмом, метилирование сайтов CpG обеспечивает стабильность генома, контролируя активность транспозонов и обеспечивая долговременное «выключение» генов, критичных для нормального развития и функционирования организма.

Модификация гистонов – регуляторный механизм, который связан с модификацией белков (гистонов), отвечающих за упаковку ДНК в ядре, формирование структуры хроматина и регуляцию активности генов. Гистоны регулируют доступность отдельных участков ДНК для транскрипции, тогда как от различных модификаций гистонов, к которым относят метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование, зависит плотность упаковки ДНК (сворачивания хроматина) и транскрипция отдельных участков генома [12, 21]. Различные комбинации таких модификаций составляют так называемые гистоновые коды, регулирующие тканеспецифическую экспрессию генов.

Молекулы микроРНК. Еще один эпигенетический механизм регуляции экспрессии генов реализуется посредством РНК-интерференции при участии малых некодирующих молекул микроРНК, длина которых составляет 18–25 нуклеотидов. МикроРНК являются относительно устойчивой структурой, свободно циркулирующей в тканях и биологических жидкостях организма. По разным оценкам, количество молекул микроРНК в организме человека может достигать 37 тысяч, каждая из которых способна блокировать сразу несколько генов, создавая сложную сеть молекулярных взаимодействий.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Известно, что эпигенетическая дисрегуляция прямо или косвенно связана с развитием различных патологических состояний. В данной парадигме изучение возможностей практического применения эпигенетических критериев в области трансплантации органов и тканей звучит весьма многообещающе, а поиск новых эпигенетических маркеров отторжения и ремоделирования трансплантированных органов может рассматриваться как перспективный путь решения проблемы ранней диагностики и прогнозирования осложнений после трансплантации.

Теория возрастзависимого метилирования [22] нашла подтверждение в работах ученых по всему миру и стала основой для создания в 2013 г. американским биологом С. Хорватом алгоритма оценки биологического возраста тканей и органов, основанного на анализе 353 участков ДНК и получившего название эпигенетических часов [23, 24]. Было показано, что темп старения органов и тканей может не коррелировать с хронологическим возрастом организма. Проекция данной идеи на область трансплантации органов позволяет предположить, что эпигенетически определенный «биологический возраст» органа может рассматриваться в качестве перспективного самостоятельного критерия отбора доноров, прогноза результатов трансплантации и фактора, определяющего тактику послеоперационного ведения реципиента.

Изучение связи микроРНК с партанатозом, механизмом запрограммированной гибели клеток, органов и тканей, также показало большие перспективы. Выявлена взаимосвязь между уровнем экспрессии микроРНК до трансплантации, путями биологи-

ческого старения клеток и клиническими исходами трансплантации, что подтверждает состоятельность идеи малоинвазивного дооперационного прогнозирования исходов у реципиентов сердца, почек, печени и легких [25].

Пациенты после трансплантации органов получают пожизненно иммуносупрессивную терапию для предотвращения отторжения, что сопряжено с риском развития злокачественных новообразований и других нежелательных побочных эффектов в отдаленные сроки после трансплантации. Ключевым в данном процессе является эпигенетическое «молчание» генов-супрессоров опухолей, реализуемое через гиперметилирование их промоторов [26]. Современные исследования фокусируются на разработке безопасных эпигенетических препаратов и биомаркеров для ранней диагностики онкологических заболеваний, в том числе обусловленных длительным приемом иммуносупрессивных препаратов, что крайне актуально для пациентов трансплантологического профиля.

Понимание сложных взаимосвязей эпигенетических аберраций с реакциями иммунного ответа и развитием патологических состояний при пересадке органов открывает пути для персонализированной таргетной терапии, направленной на индивидуальную долговременную коррекцию эпигенома реципиента [27, 28].

МИКРОРНК В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ПАТОЛОГИИ ТРАНСПЛАНТАТА

Качественно новым шагом в ранней диагностике осложнений после трансплантации органов явилось исследование потенциальных биомаркеров на дотрансляционном уровне. В этом смысле транскриптомный анализ позволит выявить профили экспрессии молекул микроРНК, способные не только стратифицировать пациентов в соответствии с иммунологическим риском отторжения или толерантности, но и дифференцировать тип отторжения, предоставляя клиницистам ценную информацию относительно стратегии лечения и показаний к проведению внеплановых инструментальных обследований (биопсия) [29, 30].

Все большее число авторов показывают значение микроРНК при сердечно-сосудистых заболеваниях и остром отторжении трансплантированных органов [31, 32]. Поскольку микроРНК модулируют ключевые сигнальные пути, динамика отдельных молекул в тканях донорских органов или в биологических жидкостях реципиентов коррелирует с наличием и выраженностью повреждения трансплантата.

Отмечено изменение профиля молекул микроРНК не только в плазме и сыворотке крови, но и в образцах ткани трансплантата, полученных при биопсии у реципиентов с острым клеточным отторжением. Тот факт, что некоторые микроРНК происходят из иммунных клеток, а не из ткани трансплантата, позволяет предполагать возможность прогнозирования отторжения еще до развития процесса повреждения органа [33].

Всегда существует риск, что показатели концентрации биомаркеров могут изменяться под действием различных неспецифичных факторов, однако изменение профиля циркулирующих микроРНК при отторжении солидных органов, реализованном посредством отдельных сигнальных путей, указывает на возможность воздействия на последние с терапевтической и профилактической целью [34].

В табл. 1 представлены основные результаты исследований, показавших клиническую значимость экспрессии микроРНК при развитии осложнений различного генеза после трансплантации сердца, легких, почки, печени.

Ежегодно исследователям открываются новые микроРНК, значимые для диагностики и прогноза различных осложнений после трансплантации. Примечателен тот факт, что механизмы развития отторжения в различных солидных органах сопровождаются экспрессией разных микроРНК, или наоборот – экспрессия конкретной молекулы ассоциирована с целым рядом патологических процессов в различных группах пациентов, что подтверждается результатами многих авторов.

Анализ результатов последних лет показал, что большинство работ по изучению микроРНК относится к реципиентам сердца и почки, далее следует печень. Меньше всего работ посвящено трансплантации легких, что, вероятно, связано как с общим числом трансплантаций легких, так и со сложностью оценки состояния легочного трансплантата, а значит, и верификацией полученных результатов.

В отношении трансплантированного сердца описано несколько десятков различных микроРНК, связанных с развитием острого отторжения, величина экспрессии которых по большей части измеряется с применением метода ПЦР в образцах плазмы или сыворотки крови реципиентов в различные сроки после трансплантации. Различия в материале, использованном для исследования, обусловлены особенностями реагентов, выпускаемых различными производителями для количественной оценки экспрессии микроРНК.

Наиболее встречаемые из них: miR-10a, miR-31, miR-92a, miR-155 [35, 44]. Sukma Dewi и другие авторы установили, что уровни miR-142-3p, miR-144-3p, miR-101, miR-326 и miR-101-3p также позволяют выделять пациентов после трансплантации сердца с острым клеточным отторжением [6, 37, 41].

В многочисленных работах О.П. Шевченко и соавт. показана диагностическая значимость miR-101 и

Таблица 1

Основные результаты исследований клинического значения микроРНК при трансплантации солидных органов (сердца, легких, почки, печени)

Key findings on the clinical significance of miRNAs in solid organ transplantation (heart, lungs, kidney, liver)

№	Авторы, ссылка	Год	Значимые микроРНК	Локус экспрессии микроРНК	Клиническое значение
Сердце					
1	Duong Van Huyen J.P. et al. [35]	2014	miR-10a miR-31 miR-92a miR-155	Сыворотка крови, ткани трансплантата	Диагностика отторжения
2	Singh N. et al. [36]	2015	miR-126 miR-200	Плазма крови	Прогноз развития васкулопатии
3	Sukma Dewi I. et al. [37]	2017	miR-142-3p miR-101-3p	Сыворотка крови	Диагностика отторжения
4	Neumann A. et al. [38]	2017	miR-628-5p	Плазма крови	Диагностика васкулопатии
5	Великий Д.А. и соавт. [39]	2020	miR-101 miR-27	Плазма крови	Диагностика острого отторжения
6	Шевченко О.П. и соавт. [40]	2021	miR-27 miR-339	Плазма крови	Диагностика фиброза миокарда
7	Pérez-Carrillo L. et al. [41]	2022	miR-144-3p	Сыворотка крови	Диагностика и прогноз острого клеточного отторжения
8	Shevchenko O. et al. [42]	2022	miR-424	Плазма крови	Диагностика грамотрицательной бактериемии
9	Шевченко О.П. и соавт. [43]	2023	miR-101	Плазма крови	Дооперационный прогноз отторжения
10	Bansal S. et al. [44]	2024	miR-155	Плазма крови	Диагностика отторжения
Легкие					
11	Gharib S.A. et al. [45]	2015	117 молекул микроРНК	Клетки эпителия	Диагностика острого клеточного отторжения
12	Zhu L. et al. [46]	2018	miR-199b-5p	Плазма крови	Противовоспалительный эффект при отторжении
13	Dong M. et al. [47]	2019	miR-27a-3p	Ткани трансплантата	Диагностика хронического отторжения, окклюзионного бронхиолита
14	Palleschi A. et al. [48]	2020	let-7f-5p miR-146b-3p miR-22-5p miR-29c-5p miR-362-5p miR-452-5p	Бронхоальвеолярный лаваж	Диагностика острого дистресс-синдрома, дисфункции трансплантата
15	Shevchenko O. et al. [49]	2021	miR-339	Плазма крови	Диагностика обструкции бронха
16	Dong M. et al. [50]	2023	miR-27a-3p	Плазма крови	Диагностика и прогноз синдрома облитерирующего бронхиолита
17	Yang J. et al. [51]	2025	miR-124-3p	Плазма крови	Диагностика острого повреждения
Почка					
18	Danger R. et al. [52]	2013	miR-142-5p	Плазма крови	Диагностика хронического гуморального отторжения
19	Sui W. et al. [53]	2014	miR-181a miR-483-5p miR-557	Сыворотка крови	Прогноз и диагностика отторжения
20	Vahed S.Z. et al. [54]	2017	miR-150 miR-192 miR-200b miR-423-3p	Плазма крови	Диагностика хронической дисфункции
21	Cabral A. et al. [55]	2019	miR-27a-5p miR-331-3p miR-885-5p	Сыворотка крови	Прогноз толерантности к трансплантату

Продолжение табл. 1

№	Авторы, ссылка	Год	Значимые микроРНК	Локус экспрессии микроРНК	Клиническое значение
22	de Necochea Campion R. et al. [56]	2025	let 7a-5p miR-29b-3pb miR-99a5p miR-148b-3p miR-148a-3p	Перфузат	Прогноз дисфункции трансплантата
Печень					
23	Wei L. et al. [57]	2013	miR-21 miR-155	Плазма крови	Диагностика отторжения
24	Ruiz P. et al. [58]	2020	miR-122 miR-155 miR-181	Плазма крови	Диагностика острого клеточного отторжения
25	Koch P.F. et al. [6]	2024	miR-483-3p miR-885-5p	Плазма крови, ткани органа	Диагностика острого клеточного отторжения
26	Julian J. et al. [59]	2025	miR-122-5p miR-181a-5p miR-101155-5p	Плазма крови	Диагностика отторжения
27	Anam M. et al. [60]	2025	miR-452-5p miR-224-5p	Перфузат	Диагностика и прогноз отторжения
Оценка различных органов в одном исследовании					
28	Zhou M. et al. [61]	2016	Печень: miR-22 miR-125b miR-99a miR-192	Ткани органа	Прогноз дисфункции трансплантата
			Сердце: miR-1 miR-133a miR-296 miR-208 miR-499	Ткани органа	Диагностика и прогноз сердечно-сосудистых событий
			Почка: miR-126 miR-152 miR-182 miR-192 miR-194 miR-204 miR-215 miR-216	Моча	Диагностика дисфункции, рака
			Легкие: let-7b miR-16 miR-26a miR-92 miR-125a miR-125b miR-200c	Ткани органа	Диагностика фиброза тканей, рака
29	Harris A., Krams S.M., Martinez O.M. [62]	2010	Почка: miR-142-5p miR-155 miR-223	Ткани органа	Прогноз рака
			Печень: miR-155	Ткани органа	Прогноз отторжения
30	Mas V.R. et al. [63]	2013	Печень: miR-30e miR-296	Перфузат	Диагностика дисфункции
			Почка: miR-142-5p miR-155 miR-223	Моча	Прогноз отторжения

Окончание табл. 1

№	Авторы, ссылка	Год	Значимые микроРНК	Локус экспрессии микроРНК	Клиническое значение
31	Amrouche L., Rabant M., Anglicheau D. [64]	2014	Сердце: miR-133a miR-133b miR-208a	Плазма крови	Диагностика сердечно-сосудистых событий
			Печень: miR-30b miR-34a miR-155 miR-222 miR-361 miR-455	Плазма крови	Диагностика фиброза
			Почка: miR-99a miR-200b miR-200 miR-142-3p	Моча	Прогноз фиброза
32	Hamdorf M., Kawakita S., Everly M. [65]	2017	Сердце: miR-326 miR-142-3p miR-101	Сыворотка крови	Диагностика отторжения
			Печень: miR-122 miR-148a miR-194	Сыворотка крови	Диагностика отторжения
			Легкие: miR-126 miR-146a	Сыворотка крови	Диагностика отторжения

miR-27 при развитии острого отторжения трансплантированного сердца, более того, измерение уровня miR-101 позволяет прогнозировать отторжение еще на этапе дооперационного обследования потенциального реципиента [39, 43]. Кроме того, изменение экспрессии miR-27 отмечалось и при развитии фиброза миокарда, наряду с miR-339 [40].

N. Singh et al. отмечают связь экспрессии miR-126 и miR-200 в образцах плазмы крови реципиентов с развитием васкулопатии трансплантированного сердца, показав возможности прогнозирования данной патологии.

Информативной оказалась оценка динамики уровня miR-424 в образцах плазмы крови реципиентов сердца и легких при развитии грамотрицательной бактериемии, вызванной анибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями, представляющими существенную угрозу тяжелых инфекционных осложнений с неблагоприятным исходом для иммунокомпрометированных пациентов, к которым относятся реципиенты органов, нуждающиеся в пожизненной иммуносупрессивной терапии [42]. В данной работе авторы показали значимое повышение уровня miR-424 при обнаружении возбудителя в посевах крови.

Диагностика отторжения и фиброза легких является принципиально сложным вопросом в трансплантологии, поскольку проведение трансбронхиальной биопсии для верификации патологического процесса и связанной с ним дисфункции представляется особенно травматичной процедурой, сопряженной с высоким риском кровотечений, бактериальной и грибковой инвазии и других нежелательных событий. В этом контексте разработка малоинвазивных методов мониторинга отторжения или иных структурных изменений является крайне важной.

A. Palleschi et al. было показано участие let-7f-5p, miR-146b-3p, miR-22-5p, miR-29c-5p, miR-362-5p, miR-452-5p в диагностике острого дистресс-синдрома и дисфункции трансплантата. Уровень микроРНК анализировался в образцах бронхоальвеолярного лаважа [48].

Попытки найти индикаторы острого клеточного отторжения были предприняты коллективом S.A. Gharib, однако найденные 117 молекул микроРНК анализировались в клетках эпителия, что не вполне отвечает критериям малоинвазивной диагностики [45], как и в работе группы M. Dong, которые выделили miR-27a-3p в качестве маркера хронического отторжения и окклюзионного бронхиолита, но в образцах ткани трансплантата [47]. Позже авторы проанализировали уровни miR-27a-3p в крови реципиентов легких, доказав диагностическую и пре-

диктивную значимость этой микроРНК в отношении синдрома облитерирующего бронхиолита [50].

Исследования L. Zhu и J. Yang отражают участие молекул miR-199b-5p и miR-124-3p в развитии острого повреждения и отторжения легочного трансплантата, основываясь на результатах анализа экспрессии в крови реципиентов [46, 51].

Подробно изучена роль miR-339 в развитии фиброза тканей, эти данные стали основой для новых данных об участии miR-339 в развитии обструкции бронхов трансплантированных легких. Авторы показали значительное повышение уровня miR-339 в плазме крови реципиентов легких при развитии структурных изменений трансплантата и стенозе бронхов, верификация которого производится по результатам инвазивной процедуры видеобронхоскопии [49]. Также авторы отмечают, что эффективность теста на микроРНК значительно выше в комбинации с измерением протеомного биомаркера галектина-3.

Изучение значимости микроРНК при трансплантации почки демонстрирует широкое разнообразие локусов для анализа, включающее непосредственно ткани органа, плазму и сыворотку крови, перфузат трансплантата и мочу.

В работе W. Sui проанализированные микроРНК позволили выделить miR-181a, miR-483-5p, miR-557 в качестве эффективных маркеров крови для диагностики и прогноза отторжения пересаженной почки [53]. Идентификация хронической формы отторжения, по мнению Danger et al., возможна путем анализа miR-142-5p в плазме крови [52].

L. Amrouche et al. продемонстрировали связь miR-142-3p, а также miR-99a, miR-200b и miR-200 в моче с фиброзом нефротрансплантата [64]. В исследованиях V.R. Mas и A. Harris отражена связь miR-142-5p с развитием отторжения и рака [62, 63].

По данным публикаций, микроРНК при трансплантации печени чаще всего изучаются в плазме крови реципиентов или перфузате трансплантата. Среди наиболее значимых для выявления отторжения можно выделить широкий круг молекул: miR-122, miR-155, miR-181, miR-224-5p, miR-483-3p, miR-452-5p, miR-885-5p [6, 57–60]. В качестве маркера фиброза пересаженной печени исследователи указывают miR-30b, miR-34a, miR-155, miR-222, miR-361, miR-455 [64].

В отечественной литературе данных об особенностях регуляции микроРНК у реципиентов солидных органов существенно меньше в сравнении с зарубежными коллегами, а львиная доля работ российских ученых по теме малых молекул посвящена значимости микроРНК при лечении рака. Таким образом, лишь единичные учреждения в РФ занимаются изучением микроРНК у реципиентов органов, и лидером среди них выступает ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, долгие годы занимающееся созданием малоинвазивных технологий скрининга и детекции осложнений [66–68]. Изложенные данные отражают разнонаправленность действия различных микроРНК, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований на больших группах пациентов с целью валидации потенциальных биомаркеров и формирования специфичных диагностических панелей для каждого конкретного вида патологии и трансплантата.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МИКРОРНК

Открытие связи между микроРНК и множеством заболеваний послужило побудительным мотивом к изучению их потенциала в качестве нового класса лекарственных препаратов. Это привело к значительным инвестициям в междисциплинарные области исследований, такие как биология, химия и медицина, для разработки методов лечения на основе микроРНК. Так, РНК-терапия стала новым методом лечения онкологических заболеваний. Кроме того, достижения в области методов доставки РНК сыграли ключевую роль в развитии иммунотерапии, в том числе с использованием микроРНК, создав новый импульс для разработок в фармацевтической отрасли.

Разработка лекарственных препаратов на основе микроРНК является весьма перспективным направлением исследований за счет возможности прицельного воздействия на мишени, а также способности микроРНК к регуляции в пределах одного сигнального пути сразу нескольких генов, запуская сложные каскады специфических реакций организма и открывая широкие перспективы клинического применения. В этом отношении микроРНК изучены наиболее глубоко в области онкологии, и ряд препаратов на их основе проходят различные этапы клинических испытаний и регистрации [69].

На сегодняшний день среди множества молекул микроРНК, изученных в различной степени, с позиции их прикладного значения в медицине можно выделить две большие группы – миметики и антагонисты.

МикроРНК-миметики – синтетические молекулы, имитирующие функцию естественных микроРНК и представляющие собой короткие двуцепочечные РНК, которые после введения в клетку включаются в комплекс RISC (RNA-induced silencing complex), как и естественные микроРНК. МикроРНК-миметики способны связываться с целевыми матричными РНК и подавлять их экспрессию, что позволяет регулировать уровень определенных белков в клетке. Сегодня изучаются возможности миметиков в коррекции патологических состояний, связанных с нарушением регуляции микроРНК.

Антагонисты микроРНК – химически модифицированные олигонуклеотиды, ингибирующие целевую

микроРНК. В современной литературе часто упоминаются под терминами «anti-miRs» или «block-miRs». Антагонисты микроРНК используются для специфического ингибирования эндогенных микроРНК путем связывания с микроРНК-мишенью для нарушения трансляции. В области трансплантации органов микроРНК-терапия исследуется в целях улучшения выживаемости реципиентов, сокращения риска отторжения и ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата. В табл. 2 приведены примеры использования миметиков и антагонистов микроРНК в различных областях медицины, в том числе трансплантации солидных органов; показан их терапевтический эффект.

На сегодняшний день ряд препаратов, действующих на принципе РНК-интерференции, уже одобрены Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) и используются в клинической практике [82], ниже приведены международные непатентованные названия действующих веществ:

– patisiran – для лечения наследственного транстиретинового амилоидоза (одна из цепей РНК препарата связывается с молекулой матричной РНК, считанной с гена TTR, приводя к угнетению синтеза белка транстиретина);
– givosiran – для лечения острой печеночной недостаточности (малая интерферирующая РНК подавляет производство белка синтазы δ-аминолевулиновой кислоты (ALAS1) и участвует в производстве гема, действуя избирательно на клетки печени посредством углеводного маркера GalNAc и не попадая в клетки других органов) [83];
– lumasiran – для лечения первичной гипероксалурии 1-го типа (нацелен на печеночный фермент гидроксикислотную оксидазу 1, снижает уровень оксалатов в моче и плазме крови;
– nedosiran – для лечения первичной гипероксалурии 1-го типа (ингибирует активность печеночного фермента лактатдегидрогеназы, участвующего в образовании оксалатов);
– inclisiran – для лечения первичной гиперхолестеринемии (избирательно влияет на ген, контролирующий выработку белка пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) в печени, усиливая захват циркулирующих липопротеидов низкой плотности специфическими рецепторами гепатоцитов и снижая их концентрацию в крови) [84];
– vutrisiran – для лечения наследственной и приобретенной транстиретиновой амилоидной кар-

Таблица 2

Препараты на основе микроРНК, области их применения и наблюдаемый терапевтический эффект

MiRNA-based therapeutics: applications and observed therapeutic effects

Автор, ссылка	Препарат	Мишень	Применение	Эффект
Миметики				
Ryu Y. et al. [70]	MRX34	miR-34	Лечение рака (гепатоцеллюлярная карцинома, меланома)	Противоопухолевая активность, но испытания приостановлены из-за высокой токсичности
Trang P. et al. [71]	let-7 миметики	let-7	Лечение рака легких	Подавление опухолевого роста в доклинических исследованиях
Zhao J.L. et al. [72]	miR-125a миметики	miR-125a	Лечение рака	Перепрограммирование макрофагов в микроокружении опухоли
Ramchandani D et al. [73]	miR708-NP	miR-708	Лечение рака	Подавление опухолевого роста и метастазирования
Chioccioli M. et al. [74] Montgomery R.L. et al. [75]	Remlarsen, MRG-229	miR-29	Лечение фиброза печени и легких	Восстановление уровня miR-29 и снижение фиброза в доклинических моделях
Антагонисты				
Montgomery R.L. et al. [76]	anti-miR-208a	miR-208a	Лечение сердечной недостаточности	Предотвращает патологическое ремоделирование сердца и активацию Myh7 в ответ на перегрузку давлением
Thum T. et al. [77]	anti-miR-21	miR-21	Лечение сердечно-сосудистых заболеваний и рака	Ингибирование фиброза и улучшение сердечной функции в доклинических исследованиях
Janssen H.L. et al. [78], Drury R.E. et al. [79], Bonneau E. et al. [80]	Миравирсен (RG-101)	miR-122	Лечение гепатита С	Снижение вирусной нагрузки у пациентов с HCV
Seto A.G. et al. [81]	Cobomarsen (MRG-106)	miR-155	Лечение кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL)	Противоопухолевая активность на фоне хорошей переносимости

диомиопатии, транстиретинового амилоидоза с полинейропатией (подавляет информационную РНК, регулирующую выработку транстиретина, снижает уровень белка TTR в сыворотке и уменьшает количество отложений амилоидных фибрилл).

Специалистами Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) разработан уникальный в своем классе препарат на основе микроРНК, предназначенный для лечения онкологических заболеваний путем ингибирования перехода микрометастазов в макрометастазы [85]. Препарат успешно прошел доклинические испытания.

Приведенные данные демонстрируют потенциал РНК-терапии в лечении различных заболеваний путем прицельного воздействия на основе РНК-интерференции, что в перспективе может быть направлено на решение проблемы отторжения у реципиентов солидных органов.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

С каждым годом растет число исследований, посвященных регуляции гомеостаза и иммунного ответа с помощью микроРНК, однако сохраняется существенный пробел в представлениях о вкладе отдельных микроРНК в патогенез посттрансплантационных осложнений, что обусловлено рядом методологических и технологических трудностей, сопровождающих изучение микроРНК. Немногие препараты дошли до клинических испытаний, отдельные из которых были приостановлены ввиду обнаружившейся токсичности препаратов. Осложняет изучение микроРНК и факт их вовлеченности в широкий спектр сигнальных путей с взаимным влиянием, что создает неоднозначность в определении мишеней, а значит, и рисков нежелательных сопутствующих эффектов. В этом контексте актуальны дальнейшие исследования по усовершенствованию методов адресной доставки препаратов и оптимизации их дозировки для достижения терапевтической эффективности при минимальных побочных эффектах.

Геномные технологии открыли возможность для поиска новых эффективных биомаркеров патологии трансплантированных органов. Растущее количество публикаций способствовало формированию больших массивов данных, а развитие информационных технологий создало условия для их системного анализа с применением алгоритмов машинного обучения. Совершенствование методик интерпретации результатов позволило обобщить и проанализировать огромные объемы медицинской информации и выделить множество неочевидных закономерностей, заслуживающих внимания исследователей для более глубокого понимания сложных биологических процессов в организме реципиента [86, 87].

С применением данного подхода в генетическом профилировании были разработаны действующие панели биомаркеров среди наиболее известных – AlloMap (для выявления пациентов высокого риска отторжения трансплантированного сердца путем анализа уровней экспрессии 11 генов в крови пациентов); AlloSure (тест на донорскую внеклеточную ДНК dd-cfDNA, разработанный для мониторинга острого клеточного отторжения у реципиентов сердца и почки, за счет секвенирования способный выявлять 266 однонуклеотидных полиморфизмов для точного определения процентной составляющей донорских dd-cfDNA); ImmuKnow Cylex (для анализа уровня иммуносупрессии у реципиентов трансплантата почки) [88]. Вместе с тем данные платформы не получили достаточного внедрения в практику трансплантологических центров, что обусловлено эффективностью перечисленных тестов лишь в отношении клинически выраженного отторжения и невозможностью раннего выявления субклинического процесса [89].

Уход от идеи связи одного гена с одной патологией привел к формированию современной концепции молекулярных сетей и их интеграции в организме, затрагивающего в том числе и совокупность биологических функций молекул микроРНК [90, 91]. Вероятно, данный подход с течением времени даст возможность ответить на самые сложные вопросы трансплантологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпигенетика – это динамично развивающаяся наука, которая уже прочно вошла в современные биотехнологии, медицину и сельское хозяйство. Она изучает наследуемые свойства организмов, не связанные с изменениями в последовательности ДНК, но опосредованно закодированные в геноме. Эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляция с помощью микроРНК, играют ключевую роль в контроле экспрессии генов, дифференцировке клеток и развитии заболеваний. Эта наука открывает новые возможности для диагностики и лечения.

Опираясь на результаты проведенного систематического анализа литературных данных, опубликованных в российских и международных электронных базах данных и посвященных роли эпигенетических механизмов в трансплантации солидных органов, можно судить о стойкой тенденции всестороннего развития данного направления генетики. И хотя безопасность и эффективность применения микроРНК в качестве мишеней для терапии только предстоит выяснить, очевидные преимущества циркулирующих молекул в качестве диагностических критериев уже не вызывают сомнений. Благодаря стабильности содержания в организме пациента и непосредствен-

ному участию в эпигенетической программе жизни и функционирования клеток органов и тканей микроРНК открывает новые горизонты для понимания эпигенетической детерминированности потенциальных реципиентов и доноров органов к тем или иным исходам трансплантации, а значит – перспектив эффективной таргетной терапии для реципиентов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Cippà PE.* New ideas for old problems: how scientific advances can change the future of organ transplantation. *Transpl Int.* 2019; 32 (6): 561–562. doi: 10.1111/tri.13419.
2. *Guetta O, Osyntsov A, Rahamimov R, Tobar A, Israeli M, Masarwa Y et al.* The Role of Early Sequential Biopsies in Delayed Renal Graft Function of Transplanted Kidney Is Reduced in Modern Immunosuppression Era. *Nephron*. 2023; 147 (3–4): 127–133. doi: 10.1159/000525912.
3. *Elisseeff J, Badylak SF, Boeke JD.* Immune and Genome Engineering as the Future of Transplantable Tissue. *N Engl J Med*. 2021; 385 (26): 2451–2462. doi: 10.1056/NEJMra1913421.
4. *Vasco M, Benincasa G, Fiorito C, Faenza M, De Rosa P, Maiello C et al.* Clinical epigenetics and acute/chronic rejection in solid organ transplantation: An update. *Transplant Rev (Orlando).* 2021; 35 (2): 100609. doi: 10.1016/j.trre.2021.100609.
5. *Ambros V*. microRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell*. 2001; 107 (7): 823–826. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00616-x.
6. *Koch PF, Ludwig K, Krenzien F, Hillebrandt KH, Schöning W, Pratschke J et al.* miRNA as potential biomarkers after liver transplantation: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2024; 38 (2): 100831. doi: 10.1016/j.trre.2024.100831.
7. *Douvris A, Viñas JL, Akbari S, Tailor K, Lalu MM, Burger D, Burns KD.* Systematic review of microRNAs in human acute kidney injury. *Ren Fail.* 2024; 46 (2): 2419960. doi: 10.1080/0886022X.2024.2419960.
8. *Paladini SV, Pinto GH, Bueno RH, Calloni R, Recamonde-Mendoza M.* Identification of Candidate Biomarkers for Transplant Rejection from Transcriptome Data: A Systematic Review. *Mol Diagn Ther*. 2019; 23 (4): 439–458. doi: 10.1007/s40291-019-00397-y.
9. *Waddington CH.* The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol*. 2012; 41 (1): 10. doi: 10.1093/ije/dyr184.
10. *Смирнов ВВ, Леонов ГЕ.* Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. *Лечащий врач*. 2016; 12: 26–30. *Smirnov VV, Leonov GE.* Epigenetics: theoretical aspects and practical value. *Lechashchij vrach.* 2016; 12: 26–30.
11. *Паткин Е.Л., Софронов Г.А.* Экологозависимые болезни человека. Эпигенетические механизмы возникновения и наследования. *Медицинский академический журнал.* 2015; 15 (3): 7–23. *Patkin E.L., Sofronov G.A.* Environment-dependent human diseases: the epigenetic mechanisms of their development and inheritance. *Medical academic journal.* 2015; 15 (3): 7–23. [In Russ, English abstract] doi: 10.17816/MAJ115019.
12. *Щуко АГ, Веселов АА, Юрьева ТН, Волкова НВ, Шабанов ГА, Рыбченко АА, Почтаренко ТВ.* Эпигенетика и способы ее реализации. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017; 37 (4): 26–35. *Shchuko AG, Veselov AA, Yurieva TN, Volkova NV, Shabanov GA, Rybchenko AA, Pochtarenko TV.* Epigenetics and methods of its realization. *The siberian scientific medical journal.* 2017; 37 (4): 26–35.
13. *Wakimoto BT.* Beyond the nucleosome: epigenetic aspects of position-effect variegation in *Drosophila. Cell*. 1998; 93 (3): 321–324. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81159-9.
14. *Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C.* The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr.* 2005; 1 (3): 130–141. doi: 10.1111/j.1740-8709.2005.00020.x.
15. *Tobi EW, Slieker RC, Luijk R, Dekkers KF, Stein AD, Xu KM et al.* DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood. *Sci Adv*. 2018; 4 (1): eaao4364. doi: 10.1126/sciadv.aao4364.
16. *Mirzabekov AD et al.* DNA methylation and gene regulation. *Proceedings of the USSR Academy of Sciences*. 1978; 241 (3): 732–735.
17. *Ashapkin VV, Kutueva LI, Vanyushin BF.* Aging as an Epigenetic Phenomenon. *Curr Genomics.* 2017; 18 (5): 385–407. doi: 10.2174/1389202918666170412112130.
18. *Khlebovich VV.* Stress-induced epigenetic changes in plants. *Russian Journal of Genetics.* 1998; 34 (8): 912–918.
19. *Salina EA et al.* Epigenetic engineering of salt-tolerant wheat. *Plant Biotechnology Journal*. 2020; 18 (2): 210–225.
20. *Вохмянина НВ.* Эпигенетика и мультифакторные болезни. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023; 3 (6): 42–49. *Vokhmyanina NV.* Epigenetics and multifactorial diseases. *Russian Journal For Personalized Medicine.* 2023; 3 (6): 42–49. [In Russ, English abstract]. https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-6-42-49.
21. *Das A.* Epigenetics, the Environment, and Children's Health Across Lifespans. *Berlin: Springer.* 2016: 353–359.
22. *Ашапкин ВВ, Линькова НС, Хавинсон ВХ, Ванюшин БФ.* Эпигенетические механизмы пептидергической регуляции экспрессии генов при старении клеток человека. *Биохимия*. 2015; 80 (3): 374–388. *Ashapkin VV, Linkova NS, Khavinson VK, Vanyushin BF.* Epigenetic mechanisms of peptidergic regulation of gene expression during aging of human cells. *Biochemistry (Moscow*). 2015; 80 (3): 310–322.
23. *Skulachev VP*. Programmed aging: Mitochondria, oxygen radicals, and epigenetics. *Biochemistry*. 2005; 70 (3): 247–258.
24. *Horvath S.* DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*. 2013; 14 (10): R115.
25. *Dugger DT, Calabrese DR, Gao Y, Deiter F, Tsao T, Maheshwari J et al.* Lung Allograft Epithelium DNA Methylation Age Is Associated With Graft Chronologic Age and Primary Graft Dysfunction. *Front Immunol*. 2021; 12: 704172. doi: 10.3389/fimmu.2021.704172.

26. *Flippin MS, Canter CE, Balzer DT.* Increased morbidity and high variability of cyclosporine levels in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transpl*. 2000; 19 (4): 343–349. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00061-9.
27. *Boer K, Hesselink DA, Baan CC.* Variations in DNA methylation and allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021; 26 (1): 30–36. doi: 10.1097/MOT.0000000000000833.
28. *Suárez-Álvarez B, Baragaño Raneros A, Ortega F, López-Larrea C.* Epigenetic modulation of the immune function: a potential target for tolerance. *Epigenetics*. 2013; 8 (7): 694–702. doi: 10.4161/epi.25201.
29. *Xiang X, Zhu J, Dong G, Dong Z.* Epigenetic Regulation in Kidney Transplantation. *Front Immunol.* 2022; 13: 861498. doi: 10.3389/fimmu.2022.861498.
30. *McCaughan JA, McKnight AJ, Courtney AE, Maxwell AP.* Epigenetics: time to translate into transplantation. *Transplantation*. 2012; 94 (1): 1–7. doi: 10.1097/TP.0b013e31824db9bd.
31. *Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, BayésGenís A.* Epigenetic Biomarkers in Cardiovascular Diseases. *Front Genet*. 2019; 10: 950. doi: 10.3389/fgene.2019.00950.
32. *Wang K, Long B, Liu F, Wang JX, Liu CY, Zhao B et al.* A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223. *Eur Heart J.* 2016; 37 (33): 2602–2611. doi: 10.1093/eurheartj/ehv713.
33. *Van Aelst LN, Summer G, Li S*, *Gupta SK, Heggermont W, De Vusser K et al.* RNA Profiling in Human and Murine Transplanted Hearts: Identification and Validation of Therapeutic Targets for Acute Cardiac and Renal Allograft Rejection. *Am J Transplant*. 2016; 16 (1): 99–110. doi: 10.1111/ajt.13421.
34. *Vitalone MJ, Sigdel TK, Salomonis N*, *Sarwal RD, Hsieh SC, Sarwal MM.* Transcriptional Perturbations in Graft Rejection. *Transplantation*. 2015; 99 (9): 1882–1893. doi: 10.1097/TP.0000000000000809.
35. *Duong Van Huyen JP, Tible M, Gay A*, *Guillemain R, Aubert O, Varnous S et al.* MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. *Eur Heart J.* 2014; 35 (45): 3194–3202. doi: 10.1093/eurheartj/ehu346.
36. *Singh N, Heggermont W, Fieuws S*, *Vanhaecke J, Van Cleemput J, De Geest B.* Endothelium-enriched microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (11): 1376–1384. doi: 10.1016/j.healun.2015.06.008.
37. *Sukma Dewi I, Hollander Z, Lam KK*, *McManus JW, Tebbutt SJ, Ng RT et al.* Association of Serum MiR-142-3p and MiR-101-3p Levels with Acute Cellular Rejection after Heart Transplantation. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0170842. doi: 10.1371/journal.pone.0170842.
38. *Neumann A, Napp LC, Kleeberger JA*, *Benecke N, Pfanne A, Haverich A et al.* MicroRNA 628-5p as a Novel Biomarker for Cardiac Allograft Vasculopathy. *Transplantation*. 2017; 101 (1): e26–e33. doi: 10.1097/TP.0000000000001477.
39. *Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шарапченко СО, Можейко НП, Курабекова РМ, Шевченко ОП.* Диагностическое значение микроРНК-101 и микроРНК-27 при остром отторжении трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (4): 20–26. *Velikiy DA, Gichkun OE, Sharapchenko SO, Mozheiko NP, Kurabekova RM, Shevchenko OP.* Diagnostic value of miRNA-101 and miRNA-27 in acute heart transplant rejection. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (4): 20–26. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-4-20-26.
40. *Шевченко ОП, Великий ДА, Шарапченко СО, Гичкун ОЕ, Марченко АВ, Улыбышева АА и др.* МикроРНК-27 и -339 при фиброзе миокарда трансплантированного сердца: анализ диагностической значимости. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 73–81. *Shevchenko OP, Velikiy DA, Sharapchenko SO, Gichkun OE, Marchenko AV, Ulybysheva AA et al.* Diagnostic value of microRNA-27 and -339 in heart transplant recipients with myocardial fibrosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2021; 23 (3): 73–81. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-73-81.
41. *Pérez-Carrillo L, Sánchez-Lázaro I, Triviño JC*, *Feijóo-Bandín S, Lago F, González-Juanatey JR et al.* Diagnostic value of serum miR-144-3p for the detection of acute cellular rejection in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2022; 41 (2): 137–147. doi: 10.1016/j.healun.2021.10.004.
42. *Shevchenko O, Tsirulnikova O, Sharapchenko S*, *Gichkun O, Velikiy D, Gabrielyan N et al.* Upregulated circulating miR-424 and its' diagnostic value for gram-negative bacteremia after thoracic transplantation. *Noncoding RNA Res.* 2022; 7 (4): 217–225. doi: 10.1016/j.ncrna.2022.08.001.
43. Способ дооперационного прогнозирования острого клеточного отторжения трансплантированного сердца. Шевченко О.П., Великий Д.А., Шарапченко С.О., Гичкун О.Е., Можейко Н.П., Колоскова Н.Н., Шевченко А.О., Готье С.В. Патент на изобретение RU 2798948 C1, 29.06.2023. Method for preoperative prediction of acute cellular rejection of a transplanted heart. Shevchenko O.P., Velikij D.A., Sharapchenko S.O., Gichkun O.E., Mozhejko N.P., Koloskova N.N., Shevchenko A.O., Gote S.V. Patent for invention RU 2798948 C1, 29.06.2023.
44. *Bansal S, Itabashi Y, Guerrero-Alba A*, *Fleming T, Smith MA, Bremner RM, Mohanakumar T.* Regulation of cardiac allograft immune responses by microRNA-155. *Transpl Immunol*. 2024; 87: 102113. doi: 10.1016/j.trim.2024.102113.
45. *Gharib SA, Edelman JD, Ge L, Chen P.* Acute cellular rejection elicits distinct microRNA signatures in airway epithelium of lung transplant patients. *Transplant Direct*. 2015; 1 (10): e44. doi: 10.1097/TXD.0000000000000551.
46. *Zhu L, Xu H, Lv W*, *He Z, Ye P, Wang Y, Hu J.* miR-199b-5p Regulates Immune-Mediated Allograft Rejection after Lung Transplantation Through the GSK3β and NF-κB Pathways. *Inflammation*. 2018; 41 (4): 1524–1535. doi: 10.1007/s10753-018-0799-2.
47. *Dong M, Wang X, Guan Y, Li T.* MiR-27a-3p downregulation contributes to the development of occlusive bronchiolitis. *Cell Stress Chaperones*. 2019; 24 (5): 883–889. doi: 10.1007/s12192-019-01026-7.

48. *Palleschi A, Gaudioso G, Edefonti V, Musso V*, *Terrasi A, Ambrogi F et al.* Bronchoalveolar Lavage-microRNAs Are Potential Novel Biomarkers of Outcome After Lung Transplantation. *Transplant Direct*. 2020; 6 (5): e547. doi: 10.1097/TXD.0000000000000994.
49. *Shevchenko O, Tsirulnikova O, Sharapchenko S, Pashkov I, Bekov M, Shigaev E et al.* MiR-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation. *Transpl Int*. 2021; 34 (9): 1733–1739. doi: 10.1111/tri.13986.
50. *Dong M, Wang X, Li T*, *Jing Y, Liu Y, Zhao H.* MiR-27a-3p alleviates lung transplantation-induced bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) via suppressing Smad-mediated myofibroblast differentiation and TLR4-induced dendritic cells maturation. *Transpl Immunol*. 2023; 78: 101806. doi: 10.1016/j.trim.2023.101806.
51. *Yang J, Yin X, Zhang T.* miR-124-3p derived from plasma exosomes enhances M2 macrophage polarization to treat acute lung injury. *J Immunol*. 2025; 214 (9): 2281–2297. doi: 10.1093/jimmun/vkaf097.
52. *Danger R, Paul C, Giral M*, *Lavault A, Foucher Y, Degauque N et al.* Expression of miR-142-5p in peripheral blood mononuclear cells from renal transplant patients with chronic antibody-mediated rejection. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e60702. doi: 10.1371/journal.pone.0060702.
53. *Sui W, Yang M, Li F*, *Chen H, Chen J, Ou M et al.* Serum microRNAs as new diagnostic biomarkers for pre- and post-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46 (10): 3358–3362. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.08.050.
54. *Zununi Vahed S, Poursadegh Zonouzi A, Mahmoodpoor F, Samadi N, Ardalan M, Omidi Y.* Circulating miR-150, miR-192, miR-200b, and miR-423-3p as Non-invasive Biomarkers of Chronic Allograft Dysfunction. *Arch Med Res.* 2017; 48 (1): 96–104. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.004.
55. *Cabral A, da Silva Cândido D*, *Monteiro SM, Lemos F, Saitovitch D, Noronha IL et al.* Differential microRNA Profile in Operational Tolerance: A Potential Role in Favoring Cell Survival. *Front Immunol*. 2019; 10: 740. doi: 10.3389/fimmu.2019.00740.
56. *De Necochea Campion R, Pesqueira M, Vallejos P*, *McCullough C, Bloesch A, LaRosa SP.* A lectin affinity plasmapheresis device removes extracellular vesicles and microRNAs from renal perfusates following controlled oxygenated rewarming of discarded donor kidneys. *Transpl Immunol*. 2025; 90: 102215. doi: 10.1016/j.trim.2025.102215.
57. *Wei L, Gong X, Martinez OM, Krams SM*. Differential expression and functions of microRNAs in liver transplantation and potential use as non-invasive biomarkers. *Transpl Immunol*. 2013; 29 (1–4): 123–129. doi: 10.1016/j.trim.2013.08.005.
58. *Ruiz P, Millán O, Ríos J*, *Díaz A, Sastre L, Colmenero J et al.* MicroRNAs 155-5p, 122-5p, and 181a-5p Identify Patients With Graft Dysfunction Due to T Cell-Mediated Rejection After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2020; 26 (10): 1275–1286. doi: 10.1002/lt.25842.
59. *Julian J, Millán O, Titos E*, *Ruiz P, Fundora Y, Díaz A et al.* Donor-derived cell-free DNA and miRNA monitoring for the early prediction and diagnosis of liver allograft rejection and patient outcomes. *Front Immunol*. 2025; 16: 1604200. doi: 10.3389/fimmu.2025.1604200.
60. *Anam M, Watkins C, Rucker G*, *Marlow K, Khalil M, Dogan M et al.* Comparative Landscape of Small RNAs in Tissue and Liquid Biopsies for Liver Transplant Outcomes. *bioRxiv [Preprint].* 2025 Sep 18:2025.09.16.676609. doi: 10.1101/2025.09.16.676609.
61. *Zhou M, Hara H, Dai Y*, *Mou L, Cooper DK, Wu C, Cai Z.* Circulating Organ-Specific MicroRNAs Serve as Biomarkers in Organ-Specific Diseases: Implications for Organ Allo- and Xeno-Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (8): 1232. doi: 10.3390/ijms17081232.
62. *Harris A, Krams SM, Martinez OM.* MicroRNAs as immune regulators: implications for transplantation. *Am J Transplant*. 2010; 10 (4): 713–719. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03032.x.
63. *Mas VR, Dumur CI, Scian MJ*, *Gehrau RC, Maluf DG.* MicroRNAs as biomarkers in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13 (1): 11–19. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04313.x.
64. *Amrouche L, Rabant M, Anglicheau D.* MicroRNAs as biomarkers of graft outcome. *Transplant Rev (Orlando).* 2014; 28 (3): 111–118. doi: 10.1016/j.trre.2014.03.003.
65. *Hamdorf M, Kawakita S, Everly M.* The Potential of MicroRNAs as Novel Biomarkers for Transplant Rejection. *J Immunol Res*. 2017; 2017: 4072364. doi: 10.1155/2017/4072364.
66. *Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко ОП.* МикроРНК у реципиентов сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (2): 126–132. *Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko OP.* MicroRNAs in heart transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017; 19 (2): 126–132. doi: 10.15825/1995-1191-2017-2-126-132.
67. *Великий ДА, Шарапченко СО, Шевченко АО, Шевченко ОП.* Молекулярная диагностика отторжения трансплантата у реципиентов сердца: векторы развития и перспективы клинического применения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025; 27 (2): 171–178. *Velikiy DA, Sharapchenko SO, Shevchenko AO, Shevchenko OP.* Molecular diagnostics of cardiac allograft rejection: development pathways and future clinical prospects. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025; 27 (2): 171–178. doi: 10.15825/1995-1191-2025-2-171-178.
68. *Шевченко ОП, Шарапченко СО, Цирульникова ОМ, Пашков ИВ, Гичкун ОЕ, Великий ДА и др.* Экспрессия микроРНК у реципиентов легких: корреляции с клиническими и лабораторными данными. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 86–96. *Shevchenko OP, Sharapchenko SO, Tsirulnikova OM, Pashkov IV, Gichkun OE, Velikiy DA et al.* MicroRNA expression levels in lung recipients: correlations with clinical and laboratory data. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (2): 86–96. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-86-96.
69. *Abdelaal AM, Sohal IS, Iyer S*, *Sudarshan K, Kothandaraman H, Lanman NA et al.* A first-in-class fully modified version of miR-34a with outstanding stability, activity, and anti-tumor efficacy. *Oncogene.* 2023; 42: 2985–2999. doi: 10.1038/s41388-023-02801-8.

70. *Ryu Y, Kim EH, Jang H*, *Kim Y, Park B, Choi J et al.* Targeted Delivery of miR-34a via Anti-CD47 Antibody Conjugates for Enhanced Cancer Immunotherapy in Triple Negative Breast Cancer. *Small*. 2025; 21 (36): e04468. doi: 10.1002/smll.202504468.
71. *Trang P, Wiggins JF, Daige CL*, *Cho C, Omotola M, Brown D et al.* Systemic delivery of tumor suppressor microRNA mimics using a neutral lipid emulsion inhibits lung tumors in mice. *Mol Ther*. 2011; 19 (6): 1116–1122. doi: 10.1038/mt.2011.48.
72. *Zhao JL, Huang F, He F*, *Gao CC, Liang SQ, Ma PF et al.* Forced Activation of Notch in Macrophages Represses Tumor Growth by Upregulating miR-125a and Disabling Tumor-Associated Macrophages. *Cancer Res*. 2016; 76 (6): 1403–1415. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2019.
73. *Ramchandani D, Lee SK, Yomtoubian S*, *Han MS, Tung CH, Mittal V.* Nanoparticle Delivery of miR-708 Mimetic Impairs Breast Cancer Metastasis. *Mol Cancer Ther*. 2019; 18 (3): 579–591. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0702.
74. *Chioccioli M, Roy S, Newell R*, *Pestano L, Dickinson B, Rigby K et al.* A lung targeted miR-29 mimic as a therapy for pulmonary fibrosis. *EBioMedicine*. 2022; 85: 104304. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104304.
75. *Montgomery RL, Yu G, Latimer PA*, *Stack C, Robinson K, Dalby CM et al.* MicroRNA mimicry blocks pulmonary fibrosis. *EMBO Mol Med.* 2014; 6 (10): 1347–1356. doi: 10.15252/emmm.201303604.
76. *Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM*, *Dickinson BA, Seto AG, Lynch JM et al.* Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation*. 2011; 124 (14): 1537–1547. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030932.
77. *Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M et al.* MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature.* 2008; 456: 980–984. https://doi.org/10.1038/nature07511.
78. *Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ*, *Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K et al.* Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med*. 2013; 368 (18): 1685–1694. doi: 10.1056/NEJMoa1209026.
79. *Drury RE, O'Connor D, Pollard AJ.* The Clinical Application of MicroRNAs in Infectious Disease. *Front Immunol*. 2017; 8: 1182. doi: 10.3389/fimmu.2017.01182.
80. *Bonneau E, Neveu B, Kostantin E*, *Tsongalis GJ, De Guire V.* How close are miRNAs from clinical practice? A perspective on the diagnostic and therapeutic market. *EJIFCC*. 2019; 30 (2): 114–127. PMID: 31263388.
81. *Seto AG, Beatty X, Lynch JM*, *Hermreck M, Tetzlaff M, Duvic M, Jackson AL.* Cobomarsen, an oligonucleotide inhibitor of miR-155, co-ordinately regulates multiple survival pathways to reduce cellular proliferation and survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018; 183 (3): 428–444. doi: 10.1111/bjh.15547.
82. *Padda IS, Mahtani AU, Patel P, Parmar M.* Small Interfering RNA (siRNA) Therapy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Mar 20. PMID: 35593797.
83. *Adams D, Suhr OB, Dyck PJ*, *Litchy WJ, Leahy RG, Chen J et al.* Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol.* 2017; 17 (1): 181. doi: 10.1186/s12883-017-0948-5.
84. *Воевода МИ, Гуревич ВС, Ежов МВ, Сергиенко ИВ.* Инклисиран – новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология*. 2022; 62 (6): 57–62. *Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, Sergienko IV.* Inclisiran – a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologiia.* 2022; 62 (6): 57–62. doi: 10.18087/cardio.2022.6.n2115.
85. Способ ингибирования метастазирования опухолей путем подавления дедифференцировки опухолевых клеток. Невская К.В., Першина А.Г., Кжышковска Ю.Г., Хмелевская Е.С., Ефимова Л.В., Ибрагимова М.К., Долгашева Д.С., Цыденова И.А., Уфандеев А.А., Буйко Е.Е., Перина Е.А., Гаптулбарова К.А., Кравцова Е.А., Кривощеков С.В., Иванов В.В., Гурьев А.М., Федорова О.С., Удут Е.В., Литвяков Н.В. Патент на изобретение RU 2840966 C1, 30.05.2025. Заявка № 2023133361 от 15.12.2023. Nevskaia K.V., Pershina A.G., Kzhyshkovska Iu.G., Khmelevskaia E.S., Efimova L.V., Ibragimova M.K., Dolgasheva D.S., Tsydenova I.A., Ufandeev A.A., Buiko E.E., Perina E.A., Gaptulbarova K.A., Kravtsova E.A., Krivoshchekov S.V., Ivanov V.V., Gurev A.M., Fedorova O.S., Udut E.V., Litviakov N.V. Method for inhibiting tumour metastasis by suppressing dedifferentiation of tumour cells. Patent for invention RU 2840966 C1, 30.05.2025. Application No. 2023133361 dated December 15, 2023.
86. *Silverman EK, Schmidt HHHW, Anastasiadou E*, *Altucci L, Angelini M, Badimon L et al.* Molecular networks in Network Medicine: development and applications. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2020 Nov; 12 (6): e1489. doi: 10.1002/wsbm.1489.
87. *Costanzo MR, Dipchand A, Starling R*, *Anderson A, Chan M, Desai S et al.* The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 914–956. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
88. *Benincasa G, Viglietti M, Coscioni E, Napoli C.* «Transplantomics» for predicting allograft rejection: real-life applications and new strategies from Network Medicine. *Hum Immunol*. 2023; 84 (2): 89–97. doi: 10.1016/j.humimm.2022.11.00460.
89. *Alam A, Van Zyl J, Paul Milligan G*, *Michelle McKean S, Patel R, Anne Hall S.* Evolving the surveillance and workup of heart transplant rejection: A real-world analysis of the molecular microscope diagnostic system. *Am J Transplant*. 2022; 22: 2443–2450. doi: 10.1111/ajt.17087.
90. *Benincasa G, Mansueto G, Napoli C.* Fluid-based assays and precision medicine of cardiovascular diseases: the 'hope' for Pandora's box? *J Clin Pathol*. 2019; 72: 785–799. 10.1136/jclinpath-2019-206178.
91. *Picascia A, Grimaldi V, Pignalosa O, De Pascale MR, Schiano C, Napoli C*. Epigenetic control of autoimmune diseases: from bench to bedside. *Clin Immunol*. 2015; 157: 1–15. 10.1016/j.clim.2014.12.013.

Статья поступила в редакцию 15.10.2025 г.
The article was submitted to the journal on 15.10.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-181-196

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧКИ

С.В. Попов[1, 2], Р.Г. Гусейнов[1, 3], К.В. Сивак[1], Т.А. Лелявина[1, 4], А.Х. Бештоев[1], Е.А. Малышев[1], Р.О. Грушевский[1], Д.Ш. Аккузыев[1]

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

[2] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Россия, Санкт-Петербург, Российская Федерация

[3] ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Россия, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Ишемически-реперфузионные повреждения почечной ткани, развивающиеся при выполнении органосохраняющих операций на почке, и в особенности при трансплантации почки, оставаясь одной из ключевых проблем урологии и трансплантологии, могут приводить к прогрессированию острого повреждения почек и хронической дисфункции органа в дальнейшем. Консервативные методы, направленные на минимизацию окислительного стресса, весьма актуальны в условиях ограниченных возможностей хирургической коррекции. Не менее актуальна проблема ИРПП в трансплантологии. Трансплантация почки является методом выбора для пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, позволяющим значительно улучшить качество и продолжительность жизни по сравнению с заместительной почечной терапией. Ключевым этапом процедуры трансплантации является ишемия донорского органа (как тепловая, так и холодовая) и последующая реперфузия после восстановления кровотока в организме реципиента. Выраженность ИРПП напрямую влияет на функцию трансплантата, являясь одним из факторов риска отсроченной функции трансплантата (ОФТ) и реакции острого отторжения трансплантата [1, 2]. Таким образом, поиск эффективных способов профилактики и коррекции ИРПП имеет критическое значение для улучшения исходов трансплантации. **Цель работы:** систематизация современных представлений о возможностях консервативных методов коррекции ишемически-реперфузионных повреждений почечной ткани, вызываемых избытком активных форм кислорода (АФК) и возникающих при выполнении органосохраняющих операций на почке и трансплантации почки в условиях тепловой ишемии данного органа. **Методы.** Анализ литературных данных за последние 10 лет с использованием поисковой системы PubMed, электронной базы данных по доказательной медицине Cochrane Library, единой библиографической и реферативной базы данных рецензируемой научной литературы Scopus с фокусом на рандомизированные исследования, в которых тестируются лекарственные средства или вновь синтезированные соединения, подавляющие образование АФК, восстанавливающие или усиливающие антиоксидантные способности внутренней среды организма. **Заключение.** На данном этапе развития медицинской науки в качестве возможных медикаментозных средств антиоксидантной защиты почечной ткани – пока только в рамках доклинических исследований – тестируются вещества, способные блокировать молекулярные механизмы открытия поры перехода проницаемости мембран митохондрий, а также подавлять образования АФК путем ингибирования НАДФН- и ксантиноксидазы. Изучается терапевтический потенциал экзогенных ферментативных препаратов (супероксиддисмутаза, каталаза и др.), низкомолекулярных каталитических поглотителей АФК, неферментативных антиоксидантов, таких, например, как супрафизиологические дозы аскорбиновой кислоты или митохондриально адресованные митохинон и эламипретид и др. Возможно, в будущем результаты этих исследований послужат основой для создания эффективной системы антиоксидантной профилактики и лечения ишемически-реперфузионных повреждений почечной ткани при органосохраняющих операциях на почке и трансплантации.

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение почки, активные формы кислорода, окислительный стресс, антиоксидантная защита, трансплантация почки.

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

Corresponding author: Tatiana Lelyavina. Address: 6, Dekabristov str., Strelna, St. Petersburg, 198515, Russian Federation. Phone: (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

CURRENT ISSUES IN THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF OXIDATIVE STRESS IN ACUTE RENAL ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY

S.V. Popov[1, 2], R.G. Huseynov[1, 3], K.V. Sivak[1], T.A. Lelyavina[1, 4], A.H. Beshtoev[1], E.A. Malyshev[1], R.O. Grushevsky[1], D.Sh. Akkuzyev[1]

[1] St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation
[2] Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
[3] St. Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation
[4] Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Renal ischemia–reperfusion injury (IRI), which develops during organ-preserving kidney surgery and particularly during kidney transplantation (KT), remains a major challenge in urology and transplantology, as it can lead to progression of acute kidney injury and chronic graft dysfunction. Conservative strategies aimed at minimizing oxidative stress are especially important in situations where surgical options are limited. In transplantology, IRI is of particular relevance, as KT is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease, significantly improving both quality of life and survival compared with renal replacement therapy. A critical stage of the transplantation procedure involves donor organ ischemia (warm and cold), followed by reperfusion after restoration of blood flow in the recipient. The severity of IRI directly influences graft function and is a key risk factor for delayed graft function and acute rejection [1, 2]. Therefore, the search for effective the search for to prevent and correct IRI is critical to improving kidney transplant outcomes. **Objective** to systematize current knowledge on the potential of conservative methods for correcting renal IRI caused by excessive reactive oxygen species (ROS) during organ-preserving kidney surgery and KT under conditions of warm ischemia. **Methods.** A systematic analysis of literature published over the past 10 years was conducted using the PubMed search engine, the Cochrane Library database of evidence-based medicine, and the Scopus unified bibliographic and abstract database of peer-reviewed scientific literature. Particular emphasis was placed on randomized studies evaluating drugs or newly synthesized compounds that suppress ROS formation and restore or enhance the body's antioxidant capacity. **Conclusion.** At the current stage of medical science, considerable attention is focused on substances capable of blocking the molecular mechanisms involved in mitochondrial membrane pore opening, as well as on agents that suppress ROS formation through inhibition of NADPH oxidase and xanthine oxidase. The therapeutic potential of exogenous enzyme preparations (such as superoxide dismutase and catalase), low-molecular-weight catalytic ROS scavengers, and non-enzymatic antioxidants – including supraphysiological doses of ascorbic acid and mitochondria-targeted agents such as mitoquinone and elamipretide – is actively being investigated. In the future, the results of these studies may form the basis for the development of effective antioxidant strategies for the prevention and treatment of renal IRI during organ-preserving kidney surgery and transplantation.

Keywords: renal ischemia–reperfusion injury, reactive oxygen species, oxidative stress, antioxidant protection, kidney transplantation.

1. ВВЕДЕНИЕ

В урологической хирургии развитие острого ишемически-реперфузионного (ИР) повреждения почечной ткани следует ожидать при органосохраняющих операциях на почке, применяющихся для лечения доброкачественных опухолей и некоторых форм кистозных поражений почки, почечного эхинококкоза, нефролитиаза в случаях неэффективности его консервативной терапии, нефротуберкулеза, травматической альтерации ренальной паренхимы, а также – и чаще всего – локализованного почечноклеточного рака [3–7]. Не менее актуальна проблема ИРПП в трансплантологии. Трансплантация почки является методом выбора для пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, позволяющим значительно улучшить качество и продолжительность жизни по сравнению с заместительной почечной терапией [8, 9]. Ключевым этапом процедуры трансплантации является ишемия донорского органа (как тепловая, так и холодовая) и последующая реперфузия после восстановления кровотока в организме реципиента. Выраженность ИРПП напрямую влияет на функцию трансплантата, являясь одним из факторов риска отсроченной функции трансплантата (ОФТ) и острой реакции отторжения [1, 2, 10]. Таким образом, поиск эффективных способов профилактики и коррекции ИРПП имеет критическое значение для улучшения исходов как резекции, так и трансплантации почки.

Непосредственной причиной ИР-повреждения является восстановление кровоснабжения почки после его приостановки, необходимой для предупреждения интраоперационного паренхиматозного кровотечения во время иссечения пораженного фрагмента органа или наложения анастомозов. Таким об-

разом, реперфузии предшествует тепловая ишемия, индуцированная посредством наложения сосудистого зажима на почечную артерию. Оба процесса, как ишемия, так и реперфузия, кроме своей позитивной значимости во время вмешательства (сначала – сведение практически к нулю риска паренхиматозного кровотечения во время резекции, затем, по ее завершении, восстановление кровотока в сосудистой сети органа) являются одновременно триггерами для запуска механизмов альтерации почечной ткани. В условиях ишемии фактором первичного повреждения является гипоксия/аноксия, в условиях реперфузии – нормоксия. Результатами первичного повреждения и основными факторами альтерации второго порядка становятся: 1) вследствие гипоксии – гипоэргоз с нарушением работы АТФ-зависимых ионных насосов и избыточное образование активных форм кислорода (АФК) с активацией свободно-радикального механизма разрушения ряда молекулярных и клеточных структур (белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, митохондрий, клеточных мембран и др.); 2) вследствие нормоксии – еще более избыточная (лавинообразная) продукция АФК. К повреждениям и повреждающим факторам последующих порядков относятся повышение проницаемости мембран клеток и их органоидов (в т. ч. мембран лизосом с освобождением активных лизосомальных ферментов), изменение редокс-потенциала, нарушения структуры и функций митохондрий, расстройства ионного состава (прежде всего для катионов калия и кальция), ацидоз, набухание клеток с последующим сдавлением близлежащих микрососудов и нарушением микроциркуляции и др. Все эти изменения стандартны для любых разновидностей клеток (в т. ч. для всех разновидностей нефроцитов) и в совокупности складываются в типовой неспецифический ответ клетки на действие любого повреждающего фактора независимо от его природы, т. е., как ишемии, так и реперфузии [11–13].

2. ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ

Ишемия и последующая реперфузия почки во время органосохраняющих операций на почке и трансплантации являются одной из важнейших причин формирования в раннем послеоперационном периоде острого почечного повреждения (ОПП) [14–16] с преимущественной альтерацией нефронов, и в частности клеток эпителия канальцевого аппарата [17], а в дальнейшем – развития хронической болезни почек и ХПН [18–22].

Важнейшими повреждающими агентами во время ишемии и реперфузии являются электрически нестабильные и чрезвычайно реактогенные активные формы кислорода, их основными источниками служат цепь переноса электронов (ЦПЭ) в митохондриях, а также реакции, катализируемые ферментами ксантиноксидазой (ХО), никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой (НАДФН-оксидаза) и миелопероксидазой (МПО) и др. В соответствии с этим при чрезмерном образовании АФК, в т. ч. в условиях ишемии и преимущественно реперфузии, выделяют следующие основные направления медикаментозного воздействия: 1) снижение или подавление выработки АФК посредством воздействия на ЦПЭ и активность АФК-продуцирующих оксидаз; 2) нейтрализация или удаление АФК с помощью восстановления или усиления антиоксидантной способности внутренней среды [23].

3. ОСНОВНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ИРПП

3.1. Подавление образования активных форм кислорода

3.1.1. Ингибирование открытия поры митохондриальной проницаемости (mPTP)

В физиологических условиях ЦПЭ в качестве побочных продуктов генерирует до 90% всех имеющихся в клетке активных форм кислорода [24, 23]. Во время ишемии и особенно последующей реперфузии продукция АФК возрастает многократно, что в комплексе с ишемически-реперфузионными нарушениями биосинтеза АТФ и клеточного гомеостаза кальция может стать причиной образования в местах сближения внутренней и наружной митохондриальных мембран поры, изменяющей проницаемость мембраны (mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP) [25–30]. Следствием формирования mPTP становятся новые, еще более масштабные нарушения ионного, в т. ч. кальциевого, баланса и энергосинтетической функции митохондрий, а также продолжающееся и все более растущее производство АФК, что в совокупности замыкает порочный круг патогенеза дисфункции митохондрий, может привести к аномально-чрезмерному и необратимому открытию mPTP и запуску механизмов митохондриально-зависимого апоптоза. В соответствии с определением S. Zhou et al. (2023) «открытие митохондриальной поры перехода проницаемости (mPTP) является основным фактором, определяющим митохондриальную дисфункцию, которая приводит к повреждению или гибели клеток» [31]. Согласно современным представлениям, фармакологическое ингибирование открытия mPTP является одним из наиболее перспективных направлений поиска методов предупреждения и коррекции ИР-повреждений [32–34].

MPTP состоит из нескольких белков, среди них – VDAC (порин), ANT (adenine nucleotide translocator),

периферийный бензодиазепиновый рецептор и шаперонный фермент циклофилин-D (CypD, один из 18 циклофиллинов человека). Причем именно CypD (пептидил-пролил-цис-транс-изомераза F) регулирует открытие mPTP со стороны внутренней мембраны митохондрий [35]. S.M. Fayaz et al. образно назвали циклофиллин-D «ключом к двери смерти» [36]. В силу этого медикаментозное подавление активности CypD может быть использовано для блокады молекулярных механизмов открытия mPTP при формах патологии, сопряженных с задействованием поры перехода проницаемости митохондрий [37], в т. ч. при ишемически-реперфузионных повреждениях почки [38]. Одним из первых веществ, способных к ингибированию активности CypD, стал блокатор кальциневрина циклоспорин А – аффинный к циклофиллинам нейтральный липофильный циклический эндекапептид, состоящий из 11 аминокислот с молекулярной массой 1202,6 Да и используемый в качестве иммуносупрессивного и иммуномодулирующего средства в области иммунологии, трансплантологии и онкологии с начала 80-х годов [39, 40]. В настоящее время продолжается доклиническое изучение возможности применения циклоспорина А (CsA) в качестве средства терапии ИР-повреждений почки. В экспериментах с моделированием ишемии-реперфузии почки (односторонняя нефрэктомия, далее 30-минутное пережатие почечной артерии, питающей контрлатеральную почку, с последующей 60–90-минутной реперфузией) у мелких лабораторных животных были получены данные о том, что посткондиционирование посредством введения CsA эффективно защищает почки от повреждающего воздействия ИР [41]; использование CsA повышет способность митохондрий почки удерживать кальций и уровень окислительного фосфорилирования после реперфузии, но зависит от дозы и времени введения препарата [42]; на фоне действия CsA у крыс сокращается численность апоптически гибнущих клеток, уменьшается степень выраженности микроструктурных нарушений в образцах тканей почки, сохраняются жизнеспособность канальцевого эпителия и состоятельность почечной функции [43, 44]. С такими выводами согласны не все исследователи. Так, например, J. Lee et al. (2015) напоминают о нефротоксичности данного препарата и развитии на фоне его действия вакуолизации цитоплазмы в клетках эндотелия сосудистых клубочков, уменьшении размеров клубочков и существенном снижении почечного кровотока во время реперфузии [45]. A.K.S. Oliveira et al. (2019), оценивая эффективность CsA у крыс с 30-минутной ишемией почек и последующей реперфузией по уровням креатинина, мочевины и натрия в сыворотке крови, а также по наличию и выраженности микроморфологических нарушений в ткани почки, заключили, что «CsA не способен предотвращать пагубные последствия ишемически-реперфузионного повреждения почек крыс» [46].

T. Briston et al. (2019) в качестве причины негативных результатов доклинической оценки терапевтического потенциала CsA кроме присущей CsA нефротоксичности и иммуносупрессивной активности назвали узкий диапазон эффективных концентраций и проблемность точного дозирования препарата. Данная особенность была обнаружена в исследованиях кардиопротекторной активности CsA при ИР-повреждении миокарда: разница между концентрациями CsA, обеспечивающими желаемые и негативные результаты, не превышала 0,2 мкМ. Кроме того, было установлено, что инактивация CypD не блокирует полностью открытие mPTP, а только задерживает этот процесс до наступления еще более глубоких нарушений клеточного гомеостаза кальция. Однако, несмотря на это, сама по себе цель – ингибирование открытия mPTP – остается актуальной, сохраняет свою терапевтическую значимость, требует поиска новых решений [47]. В настоящее время такой поиск осуществляется в двух направлениях. Одним из этих направлений является разработка новых ингибиторов CypD (производные CsA и санглиферина-А, а также семейство малых молекул – непептидных низкомолекулярных ингибиторов циклофиллинов), другим – создание веществ, инактивирующих mPTP независимо от CypD [47, 48]. Как отмечают T. Briston et al. (2019), результаты исследований могут оказать поразительное влияние на концепцию терапевтической помощи не только при ишемически-реперфузионных расстройствах, но также при многих заболеваниях, в патогенезе которых важную роль играет открытие митохондриальной поры перехода проницаемости [47].

3.1.2. Ингибирование НАДФН-оксидаз (NOX)

НАДФН-оксидазы представляют собой семейство ферментов, катализирующих образование кофермента NADP+ из НАДФН (восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата) в реакции НАДФН с молекулярным кислородом. Продуктами реакции кроме NADP+ становятся атомарный водород и супероксидный анион-радикал $O_2^{\cdot -}$, который, в свою очередь, индуцирует образование других АФК. НАДФН-оксидазы экспрессируются и локализованы во всех клетках, способных к фагоцитозу (моноциты и макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, лаброциты), их биологическая роль связана со способностью к генерации $O_2^{\cdot -}$ и заключается в осуществлении фагоцитарной защиты как таковой. Кроме того, данные ферменты могут присутствовать в клетках, не способных к фагоцитозу – так называемые нефагоцитарные конститутивно активные НАДФН-оксидазы, всегда находящиеся в клетке, постоянно образующие $O_2^{\cdot -}$ и за этот счет принимающие участие в регулиро-

вании клеточной пролиферации и дифференцировки, а также процессов экспрессии некоторых генов на стадии транскрипции. НАДФН-оксидазы существуют в виде нескольких изоформ, среди них различают 5 мультибелковых комплексов NOX (NOX-1–NOX-5) и 2 комплекса двойных оксидаз DUOX (dual oxidases, DUOX 1 и 2). В составе NOX различают 4 цитозольные и 2 мембранные субъединицы. Активация фагоцитарных НАДФН-оксидаз происходит посредством объединения мембранных и цитозольных компонентов после перемещения последних к плазматической мембране. Присутствие в составе активированного фермента мембранных субъединиц (gp91phox и p22phox) определяет его каталитические свойства, цитозольных (p47phox, p67phox, p40phox, Rac) – регуляторные функции [49–55]. В области ишемии фагоцитоз измененных и/или разрушенных вследствие кислородной депривации молекулярно-клеточных структур закономерно запускает процесс активации фагоцитарных НАДФН-оксидаз с образованием $O_2^{\cdot-}$ и других АФК, в условиях последующей реперфузии генерация АФК возрастает лавинообразно с интенсификацией свободно-радикального повреждения нуклеиновых кислот, белков и липидов, образованием новых флогогенов, задействованием новых фагоцитирующих клеток, наращиванием продукции АФК и замыканием порочного круга механизмов развития ишемически-реперфузионной альтерации [56, 57]. Следовательно, подавление образования АФК путем ингибирования НАДФН-оксидаз может быть актуальным для профилактики и лечения заболеваний, связанных с развитием окислительного стресса, в т. ч. различных ИР-повреждений [58–61]. Апоцинин (ацетованилин, 4-гидрокси-3-метоксиацетофенон, ароматическое соединение растительного происхождения, впервые описанное в 1883 году немецким фармакологом Освальдом Шмидебергом) и дифениленіодония хлорид (ароматическое галогенсодержащее соединение) являются первыми веществами, в отношении которых были подтверждены свойства ингибиторов НАДФН-оксидаз. Механизм действия апоцинина связан с его способностью к запрету активации NOX путем блокады перемещения цитозольных субъединиц p47phox и p67phox через мембрану, дифениленіодония хлорид лимитирует функцию переноса электронов в ферментах NOX. Однако, кроме этого, как отмечают в своем обзоре M.Yu. Wu et al., оба этих вещества «обладают антиоксидантными свойствами и ингибируют синтез оксида азота, ксантиноксидазу, цитохром P450-редуктазу и митохондриальные ферменты, поэтому сложно однозначно связать нейтрализацию ишемически-реперфузионного повреждения апоцинином и дифениленіодония хлоридом с ингибированием фермента NOX» [62]. По данным M. Chokri et al. (2020), примерно за последние 10 лет различными исследователями были изучены в режиме скрининга несколько тысяч молекул с предполагаемым эффектом специфического ингибирования NOX, среди них выделены и классифицированы (по степени специфичности для отдельных изоформ – от отсутствующей до высокой) соединения, действительно обладающие таким эффектом [63]. В их числе, например, соединение APX-115 (3-фенил-1-(пиридин-2-ил)-4-пропил-1-5-гидроксипиразол HCl), вводимый перорально, и в частности, проявляющий нефропротекторную активность при диабетическом поражении почек у мышей [64]; NOS31, выделяемый *Stretomyces sp.* и избирательно блокирующий активность NOX-1 [65]; GLX7013114, селективно ингибирующий NOX-4 [66] и др. Из всех соединений, изучаемых в настоящее время на предмет их применения в практической медицине с целью ингибирования NOX, только одно – GKT137831, прямой ингибитор NOX-1 и NOX-4 – проходило клинические испытания [67], однако их результаты пока не были опубликованы.

3.1.3. Ингибирование ксантиноксидазы

Во время ишемии и реперфузии (ИР) активные формы кислорода образуются в ксантиоксидазной реакции катаболизма пуриновых нуклеотидов: в условиях гипоксии на фоне подавления биосинтеза АТФ и роста цитоплазматической концентрации катионов кальция под влиянием Ca^{2+}-зависимых протеаз происходит частичный протеолиз ксантиндегидрогеназы (отвечает за образование мочевой кислоты из ксантина в физиологических условиях). В результате данный фермент необратимо трансформируется в ксантиноксидазу (Xanthine oxidase, XO), которая переводит ксантин в мочевую кислоту с одновременным образованием супероксидного анион-радикала $O_2^{\cdot-}$. В настоящее время ксантиноксидазную реакцию считают основным источником $O_2^{\cdot-}$ в условиях кислородной депривации и реоксигенации [68], а сам фермент XO – перспективной мишенью для медикаментозной профилактики и коррекции последствий ИР с применением препаратов, ингибирующих XO. К таким препаратам сейчас относят аллопуринол, оксипуринол (аллоксантин), фебуксостат и тофироксостат [69], все они достаточно широко используются в клинической практике для лечения и профилактики гиперурикемии различного генеза и подагры, однако целесообразность, эффективность и безопасность их использования для предупреждения и лечения ИР-повреждений пока находится в стадии изучения.

Аллопуринол (структурный изомер гипоксантина – природного эндогенного пурина) и оксипуринол (первичный метаболит аллопуринола) в качестве фармакологических средств, ограничивающих образование АФК за счет ингибирования XO при ишемии-реперфузии почек, являлись объектом экспериментальных исследований А.И. Еремин-

ной и соавт. (2024), E.K. Choi et al. (2015), B. Prieto-Mure et al. (2017), H.B. Kang et al. (2023), E. Soliman et al. (2023) и других. В их работах (доклинические рандомизированные контролируемые исследования) для создания модели ИР-повреждения почек мелких лабораторных животных (крысы или мыши) подвергали 30-минутному тотальному обескровливанию одной из почек и нефрэктомии контрлатеральной почки. Эффективность препаратов анализировали по данным гистологических исследований, отдельно ориентированных на выявление особенностей структуры почечных канальцев и апоптически гибнущих клеток, результатам оценки состояния почечной функции, выраженности окислительного стресса и воспалительной реакции, иммунологического статуса. Полученные результаты свидетельствовали о явной полезности аллопуринола и оксипуринола при использовании для уменьшения ИР-повреждений почек [70–74].

Нефропротекторные качества фебуксостата в условиях ишемии и последующей реперфузии почки были изучены H. Tsuda et al. с публикацией результатов в 2012 г. Исследование проводилось на крысах породы Спраг-Доули, среди которых выделяли группу контроля, группу, где животные получали плацебо, и группу с применением фебуксостата. Согласно полученным данным, по сравнению с группами контроля и плацебо у животных, защищенных фебуксостатом, регистрировались заметно меньшие уровень активности ХО и выраженность окислительного стресса (в соответствии с измерениями концентрации нитротирозина, тиобарбитуровой кислоты и 8-изопростана в моче), лучшее, чем в сериях сравнения, состояние почечной функции (по данным определения креатинина и мочевины в сыворотке крови), меньшие повреждения канальцев, выраженность моноцитарно-макрофагальной реакции и численность клеток канальцевого эпителия в состоянии апоптоза в соответствии с результатами гистологического исследования. Как отмечают H. Tsuda et al., все это в совокупности говорит о достаточности защитного потенциала фебуксостата и обоснованности его дальнейшего изучения как потенциального средства медикаментозной защиты почки при ее ишемии и реперфузии [75].

3.2. Нейтрализация активных форм кислорода и усиление антиоксидантной защиты

Среди лекарственных средств, нейтрализующих или удаляющих АФК из внутренней среды организма, выделяют ферментативные и неферментативные антиоксидантные ЛС [76].

3.2.1. Применение ферментативных антиоксидантов (SOD, каталаза) и их миметиков

К ферментативным антиоксидантным ЛС относят вводимые извне синтетические аналоги эндогенных ферментов, составляющих антиоксидантную систему защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глютатионпероксидаза, глутатион-S-трансферазы, тиоредоксины, пероксиредоксины и др.), функцией которой является регулирование процессов свободно-радикального окисления в физиологических условиях [77].

Супероксиддисмутаза (Superoxide dismutase, SOD) катализирует реакцию между супероксидным анион-радикалом и атомарным водородом, в ходе реакции образуются молекулярный кислород и перекись водорода: $2H^+ + 2O_2^{\cdot -} \rightarrow O_2 + H_2O_2$. В дальнейшем каталаза (Catalase, CAT) переводит образовавшуюся перекись водорода в воду и молекулярный кислород: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$. Оба фермента, как SOD, так и CAT, высокоспецифичны. В зависимости от металлических кофакторов, присутствующих в активном центре данного фермента, в человеческом организме различают медь/цинксодержащую SOD (Cu/Zn-SOD) и марганецсодержащую SOD (Mn-SOD). Супероксиддисмутаза, точнее ее ферментативная антиоксидантная активность, была установлена в 1968 г. I. Friedovich и J.M. McCord (США). Не сразу, но довольно скоро после этого стартовали исследования, посвященные созданию на основе SOD лекарственных средств, терапевтический потенциал этих ЛС начал изучаться практически с 1987 г. Самыми первыми источниками ЛС на основе SOD являлись ткани и органы животного происхождения. В дальнейшем были разработаны методы получения нативных SOD-содержащих препаратов из определенных штаммов дрожжей, дрожжеподобных грибов и бактерий посредством микробиологического синтеза [78], генно-инженерных методик [79, 80], выделения из микробных тел и хроматографической очистки [81]. Также источниками SOD служат некоторые растения, такие, например, как некоторые сорта дынь [82], раувольфия змеиная [83], сеянцы сосны обыкновенной [84] и др. К сожалению, нативные препараты SOD не отличаются достаточной стабильностью и устойчивостью к протеолизу: период их полураспада в крови не превышает 6 минут. Эта особенность нативных SOD была обнаружена практически сразу же после появления методик их получения из животных и растительных тканей. Именно с этим обстоятельством тогда (конец 80-х – 90-е годы XX столетия) связывали весьма противоречивые результаты экспериментального изучения терапевтического потенциала нативных (природных) SOD на животных моделях ИР-повреждения различных тканей и органов, в т. ч.

почек. В дальнейшем были разработаны более устойчивые и стабильные модифицированные формы препарата (посредством конъюгирования нативной SOD с полиэтиленгликолем – PEG) и различные низкомолекулярные ЛС, имитирующие антиоксидантное действие SOD (SOD-миметики – синтетические металлокомплексы, способные так же, как и SOD, избирательно катализировать *in vivo* нейтрализацию $O_2^{\cdot -}$ в реакции с образованием перекиси водорода и молекулярного кислорода) [85].

Как отмечают Р.Г. Гончаров и соавт. (2023), в специальной медицинской периодике имеются данные, подтверждающие полезность экзогенной PEG-модифицированной Cu/Zn-SOD при экспериментальном ИР-повреждении мышц, сердца, мозга, печени [86]. Исследования эффективности нативных и конъюгированных препаратов SOD при ишемически-реперфузионном воздействии на почки были начаты в конце 80-х гг. XX столетия, о результатах изысканий сообщалось в публикациях, датированных 1985–1996 гг. (для поиска публикаций использовали базу данных PubMed). Все эти работы носили экспериментальный характер, в выводах большинства из них подчеркивалась защитная роль препаратов SOD, их способность значительно снижать риск и выраженность острого почечного повреждения, обусловленного ИР почечной ткани. Несмотря на столь обнадеживающие результаты исследований, выполненных за последние 15 лет XX в., за прошедшие годы XXI столетия рассматриваемое направление научного поиска практически не получило дальнейшего развития. По этому поводу F.M. Veronese et al. (2002) отметили следующее: «… было обнаружено, что при ишемии почек и печени обе формы фермента (SOD нативная и конъюгированная с PEG) уменьшают реперфузионное повреждение. Учитывая большое количество положительных исследований ПЭГ-SOD, удивительно, что не было разработано и одобрено ни одного метода применения в терапии на людях …» [87]. Между тем именно SOD является главным инструментом сдерживания альтерирующего влияния $O_2^{\cdot -}$ в живых организмах [88]. Позволим себе еще одну цитату: «Несмотря на ограничения, фермент СОД зарекомендовал себя как мощное средство против заболеваний, и были разработаны различные формы конъюгатов (SOD), которые, как сообщается, делают его более эффективным. Для использования природных препаратов на основе SOD в профилактике и лечении заболеваний необходимы обширные исследования в этом направлении…» [89].

В 80–90-е гг. XX в., в первое десятилетие XXI в., были созданы несколько классов каталитических поглотителей АФК – препаратов-миметиков супероксиддисмутазы и каталазы (CAT), представляющих собой комплексы марганца с селеном, порфиринами, производными коррола, неароматическими макроциклами, способных одновременно поглощать супероксидный анион-радикал и перекись водорода, примерно сопоставимых между собой по выраженности SOD-активности, но в зависимости от структурной модификации прототипа различающихся по уровню каталазной активности (заметным повышением последней характеризовалась, например, модификация EUK-8 – хлорид N,N-бис(салицилиден) этилендиамина марганца) [90–96]. Терапевтический потенциал некоторых из них при ИР-повреждении почечной ткани был подтвержден P. Gianello et al. (1996), P.K. Chatterjee et al. (2004) и др. [97, 98]. Целью исследований последних лет является совершенствование уже известных и создание новых комплексов марганца с различными новыми лигандами, проявляющих свойства каталитических поглотителей АФК и высокоэффективных функциональных имитаторов CAT и SOD. В многочисленных публикациях описываются особенности их биосинтеза, молекулярной структуры, физико-химических характеристик, приводятся результаты определения антиоксидантной активности, обосновывается пригодность этих соединений для доклинического изучения в качестве будущих фармакологических средств профилактики и лечения ИР-повреждений различных органов, в т. ч. почек [99–109].

3.2.2. Применение неферментативных антиоксидантов (аскорбиновая кислота, α-токоферол, N-ацетилцистеин)

В рамках проблемы профилактики и лечения последствий ишемии/реперфузии, в т. ч. почек, в настоящее время изучается терапевтический потенциал неферментативных антиоксидантных ЛС, таких, например, как аскорбиновая кислота, α-токоферол, N-ацетилцистеин, а также митохондриально адресованные митохинон и эламипретид.

Как отмечают A.M.E. Spoelstra-de Man et al. (2018), за последние годы внимание специалистов, работающих над вопросами медикаментозной коррекции ИР-повреждений, все чаще обращается к идее возможного использования с этой целью аскорбиновой кислоты. Значимость аскорбиновой кислоты как вещества с антиоксидантными свойствами заключается в ее способности к поглощению $ONOO^-$, HOCl и супероксидных анион-радикалов, подавлению активности ксантин- и НАДФН-оксидазы, восстановлению α-токоферола, тетрагидробиоптерина из дигидробиоптерина, эндотелиальной синтазы оксида азота с повышением вследствие этого биодоступности оксида азота, синтезируемого в эндотелии сосудов и др. [110]. Согласно результатам исследований A.A. Fowler et al. (2014), M.H. Zabet et al. (2016), P.E. Marik et al. (2016) и др., парентеральное введение высоких (супрафизиологических) доз витамина С весьма способствует более быстрому

восстановлению подопытных животных и пациентов (рандомизированные доклинические и клинические исследования соответственно) при тяжелом сепсисе и септическом шоке [111–113], после остановки сердца [114], при инфаркте миокарда [115], реперфузионных нарушениях ритма [116, 117], ИР-повреждениях головного мозга [118]. Также в ряде публикаций сообщается о заметном терапевтическом эффекте высоких доз аскорбиновой кислоты (парентеральное введение) при экспериментальном ИР-повреждении почечной ткани [119–121]. Тем не менее, несмотря на имеющиеся подтверждения терапевтического потенциала аскорбиновой кислоты при ИР-повреждениях, в т. ч. почечной ткани, спорными остаются многие важные вопросы (например, вопросы дозирования и ритма введения препарата, сочетания его с другими ЛС и т. д.), на которые пока нет исчерпывающих ответов [122].

Антиоксидантная активность α-токоферола доказана во множестве работ: во внутренней среде организма это вещество является регулятором интенсивности свободно-радикальной пероксидации липидов за счет захвата липидных радикалов и радикалов липоперекисей (витамин Е – «перехватчик» или «ловушка» свободных радикалов). Кроме того, α-токоферол участвует в восстановлении коэнзима Q; контролирует активность фосфолипазы A_2 (а значит, косвенно влияет на метаболизм арахидоновой кислоты и синтез простагландинов и лейкотриенов); в условиях повышенного образования свободных радикалов способствует сохранению биологической активности витамина А, обрывая цепи перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав этого витамина; как синергист селена (селен – кофактор глутатионпероксидазы), принимает косвенное участие в нейтрализации гидроперекисей липидов. Из-за присущей токоферолам липофильности и гидрофобности эндогенный α-токоферол постоянно локализован в липидном слое биологических мембран, что является одним из факторов их стабилизации. Однако одновременно за счет тех же липофильности и гидрофобности, во-первых, α-токоферол как лекарственный препарат не может быть включен в состав перфузионных сред, вводимых внутривенно; во-вторых, при использование других способов парентерального введения антиоксидантный эффект данного препарата проявляется в полном объеме не ранее чем через 17–24 часа после инъекции [123].

N-ацетилцистеин (NAC) – содержащее сульфгидрильную группу производное цистеина, внедренное в клиническую практику в качестве муколитического ЛС более 60 лет назад. Уже после этого была выявлена антиоксидантная активность NAC и установлены ее механизмы. Одним их них является прямая инактивация АФК с задействованием сульфгидрильной группы NAC, другим – участие в синтезе глутатиона, который образуется в глутамильном цикле из глутамата, цистеина (появляется после деацитилирования NAC) и глицина. В свою очередь, глутатион является ключевым фигурантом системы защиты клетки от свободно-радикального повреждения [124]. Эффективность применения NAC при ИР-повреждении почечной ткани изучается пока только в экспериментах с моделированием 30–45-минутной ишемии и 1–24-часовой реперфузии, анализом почечной функции, функционального состояния митохондрий, митохондриального гомеостаза и гистологической картины. Результаты экспериментальных исследований подтверждают полезность применения NAC в рассматриваемой ситуации и свидетельствуют о целесообразности проведения исследований в клинических условиях [125–128].

3.2.3. Митохондриально-направленная терапия (митохинон, эламипретид)

В экспериментах с моделированием ИР-повреждении почечной ткани у мелких лабораторных животных Z. Liu et al. (2021), Mao et al. (2022) и др. наблюдали весьма высокий уровень нефропротекции на фоне действия вводимого внутривенно митохондриально адресованного антиоксиданта митохинона (MitoQ, образуется при соединении убихинона (KoQ10) и катиона трифенилфосфония, доставляющего KoQ10 в митохондрии). Как отмечают авторы, в условиях ИР данный препарат эффективно защищал почки от негативного свободно-радикального влияния, сохранял достаточность почечной функции, уменьшал повреждение митохондрий и образование АФК, сокращал численность апоптически гибнущих клеток эпителия проксимальных канальцев, способствовал нормализации мембранного потенциала митохондрий и биосинтеза АТФ [129–132].

Эламипретид, известный также как пептид SS-31, был синтезирован в 2000 г. H. Szeto и P.W. Schiller (отсюда аббревиатура SS в обозначении вещества). Эламипретид представляет собой тетрапептид D-Arg-диметилTyr-Lys-Phe-NH_2, способный накапливаться в митохондриях с эффектом нейтрализации митохондриальных АФК [133]. Согласно результатам исследований H.H. Szeto et al. (2017), H.L. Huang (2024), применение SS-31 в течение 6 недель после моделирования ИР почки у подопытных крыс способствовало прежде всего сохранению целостности митохондрий (митопротекторный эффект SS-31), вслед за этим – снижению уровня экспрессии всех маркеров воспаления, сохранению или восстановлению структуры эпителиоцитов канальцевого аппарата, клеток эндотелия капилляров клубочков и подоцитов, уменьшению частоты апоптоза и/или некроза клеток эпителия канальцев, остановке формирования гломерулосклероза и интерстициального

фиброза. Защиту митохондрий с применением SS-31 при ИР-травме H.H. Szeto et al. (2017) назвали новым терапевтическим подходом, способным остановить развитие ХБП после ишемии/реперфузии почки [134–136].

4. СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К МИНИМИЗАЦИИ ИРПП

Помимо фармакологической коррекции окислительного стресса фундаментальное значение в профилактике ИРПП, особенно в трансплантологии, имеет метод гипотермии. Топическое охлаждение изолированной почки физиологическим раствором или консервирующими растворами, обогащенными фармакохолодовыми агентами, является «золотым стандартом» для продления времени толерантности органа к ишемии и снижения выраженности реперфузионного повреждения [137, 138]. Этот подход направлен на снижение метаболической активности тканей, и как следствие, на уменьшение образования АФК и лактатацидоза во время ишемии. Отечественные исследования в области криобиологии и консервации органов также вносят значительный вклад в разработку эффективных растворов для перфузии и хранения трансплантатов [139, 140].

Среди фармакологических препаратов, применяющихся в клинической практике, определенный интерес представляет N-ацетилцистеин (NAC). Благодаря своим антиоксидантным свойствам и способности повышать уровень глутатиона NAC изучался в ряде исследований как потенциальное средство для снижения контраст-индуцированной нефропатии и смягчения последствий ИРПП [141, 142]. Однако его рутинное применение для профилактики ИРПП при трансплантации почки требует дальнейших масштабных исследований.

Таким образом, наиболее перспективным представляется комбинированный подход, сочетающий аппаратные методы защиты органа (гипотермию) с адъювантной фармакотерапией, направленной на ключевые звенья патогенеза окислительного стресса.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении органосохраняющих операций на почке, и особенно при трансплантации почки, в условиях теплового обескровливания данного органа риск развития ишемически-реперфузионного (ИР) повреждения почечной ткани существует всегда у каждого пациента в 100% случаев. Следовательно, у всех пациентов оперирование такого рода в идеале должно происходить с использованием тех или иных средств предупреждения и коррекции ИР-нарушений структуры и функций почечной ткани.

Первая в истории органосохраняющих операций резекция почки была осуществлена в 1887 г. хирургом Vincenz Czerny (German Bohemia). С тех пор и до настоящего времени включительно (конец первой четверти XXI в.) во всех странах мира медицина так и не располагает клинически апробированными, действующими и эффективными технологиями защиты тканей и органов, в т. ч. почки, от пагубного влияния ишемии/реперфузии. Однако активный поиск таких технологий никогда не прекращался и продолжается сейчас.

Учитывая первостепенную важность АФК-ассоциированного свободно-радикального механизма ИР-повреждений, многие и многие исследования посвящены разработкам методов фармакологической антиоксидантной органопротекции, воздействующих на процессы образования, нейтрализации и удаления активных форм кислорода. На данном этапе развития медицинской науки в качестве возможных медикаментозных средств антиоксидантной защиты почечной ткани – пока только в рамках доклинических исследований – тестируются вещества, способные блокировать молекулярные механизмы открытия поры перехода проницаемости мембран митохондрий, а также подавлять образования АФК путем ингибирования НАДФН- и ксантиноксидазы. Изучается терапевтический потенциал экзогенных ферментативных препаратов (супероксиддисмутаза, каталаза и др.), низкомолекулярных каталитических поглотителей АФК, неферментативных антиоксидантов, таких, например, как супрафизиологические дозы аскорбиновой кислоты или митохондриально адресованные митохинон и эламипретид и др. Возможно, в будущем результаты этих исследований послужат основой для создания эффективной системы антиоксидантной профилактики и лечения ишемически-реперфузионных повреждений почечной ткани при органосохраняющих операциях на почке и трансплантации.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Шевченко СЮ, Моисеев СВ, Шилов ЕМ и др*. Отсроченная функция трансплантата: патогенез, прогноз, профилактика. *Нефрология*. 2018; 22 (2): 23–34. *Shevchenko SYu, Moiseev SV, Shilov EM et al.* Delayed graft function: pathogenesis, prognosis, prevention. *Nephrology*. 2018; 22 (2): 23–34.
2. *Готье СВ, Хомяков ВМ, Шестакова МВ*. Актуальные проблемы трансплантации почки в Российской Федерации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; XXII (1): 6–17. *Gautier SV, Khomyakov VM, Shestakova MV*. Current issues of kid-

ney transplantation in the Russian Federation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; XXII (1): 6–17.

3. *Ягафарова РК*. Современные аспекты хирургического лечения туберкулеза мочевыделительной системы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10 (3): 75–78. *Yagafarova RK*. Modern aspects of surgical treatment of tuberculosis of the urinary system. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2015; 10 (3): 75–78.
4. *Филимонов ВБ, Васин РВ, Снегур СВ, Панченко ВН*. Эхинококкоз почки. *Исследования и практика в медицине*. 2019; 6 (4): 151–157. *Filimonov VB, Vasin RV, Snegur SV, Panchenko VN*. Echinococcosis of kindneys. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019; 6(4): 151-157. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-15.
5. *Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al*. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30 (5): 706–720.
6. *Ljunberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S et al*. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update. *Eur Urol*. 2019; 75: 799–810.
7. *Campbell SC, Clark PE, Chang SS, Karam JA, Souter L, Uzzo RG*. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management anf follow-up: AUA guideline: Part I. *J Urol*. 2021; 206 (2): 199–208.
8. *Сухих ГТ, Шилов ЕМ, Бобков ИВ и др*. Национальные клинические рекомендации по трансплантации почки. *Нефрология*. 2017; 21 (4): 9–42. *Sukhikh GT, Shilov EM, Bobkov IV et al*. National clinical guidelines for kidney transplantation. *Nephrology*. 2017; 21 (4): 9–42.
9. *Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M et al.* OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2021; 21 Suppl 2: 21–137.
10. *Siedlecki A, Irish W, Brennan DC*. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*. 2011; 11 (11): 2279–2296.
11. *Лукьянова ЛД*. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019; 215. *Lukyanova LD*. Hypoxia signaling mechanisms. Moscow: RAS, 2019; 215.
12. *He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma K*. Antioxidants support cellular redox homeostasis by eliminating reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44 (2): 532–553. doi: 10.1159/000485089.
13. *Lushchak VI, Story KB*. An updated concept of oxidative stress: definitions, classifications, and regulatory pathways involved. *EXCLI J*. 2021; 20: 956–967. doi: 10.17179/excli2021-3596.
14. *Melo Ferreira R, Szabo AR, Winfrey S, Collins KS, Janosevic D, Gulbronson KJ et al*. Integration of spatial and single-cell transcriptomics reveals the interaction of epithelial cells and the immune system in kidney damage. *JCI Insight*. 2021 Jun 22; 6 (12): e147703. doi: 10.1172/jci.insight.147703.
15. *Li Z, Ludwig N, Thomas K, Mersmann S, Lehmann M, Westweber D et al*. The pathogenesis of acute kidney injury caused by ischemia-reperfusion depends on the involvement of neutrophils in the kidneys, while the pathogenesis acute kidney injury caused by sepsis does not require this. *Front Immunol*. 2022 Apr 21; 13: 843782. doi: 10.3389/fimmu.2022.843782.
16. *Wang V, Sai VL, Yang B*. [Role of macrophage polarization and their interaction with renal tubule epithelial cells in acute kidney injury caused by ischemia-reperfusion]. *Sheng Li Xue Bao*. 2022 Feb 25; 74 (1): 28–38. Chinese. PMID: 35199123.
17. *Han SJ, Lee HT*. Mechanisms and therapeutic targets in acute ischemic kidney injury. *Kidney Res Clin Pract*. 2019 Dec 31; 38 (4): 427–440. doi: 10.23876/j.krcp.19.062.
18. *Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK*. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (8): 1765–1776. doi: 10.1681/ASN.2015010006.
19. *Zhang Z, Haimovich B, Kwon YS, Lu T, Fyfe-Kirschner B, Olweny EO*. Unilateral Partial Nephrectomy with Warm Ischemia Resultsin Acute Hypoxia Inducible Factor 1-Alpha (HIF-1α) and Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Overe xpressionina Porcine Model. *PLoS One*. 2016; 11 (5): 154.
20. *Dagenais J, Bertolo R, Garisto J, Chavali J, Kaouk J*. «At-risk» kidney: How surgical factors influence renal functional preservation after partial nephrectomy. *Int J Urol*. 2019 May; 26 (5): 565–570. doi: 10.1111/iju.13930.
21. *Gonsalez SR, Cortês AL, Silva RCD, Lowe J, Prieto MC, Silva Lara LD*. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther*. 2019; 200: 1–12. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.001.
22. *Kormann R, Kavvadas P, Placier S, Vandermeersch S, Dorison A, Dussaule JC et al*. Periostin promotes cell proliferation and macrophage polarization to drive repair after AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (1): 85–100. doi: 10.1681/ASN.2019020113.
23. *Shih-Ping Hsu*. Oxidative Stress Targeting Therapy-from Bench to Clinical Application. *Am J Biomed Sci Res*. 2020; 7 (5): 412–416. doi: 10.34297/AJBSR.2020.07.001188.
24. *Dan Dunn J, Alvarez LA, Zhang K, Soldati T*. Reactive oxygen species and mitochondria: relationship with cellular homeostasis. *Redox Biol*. 2015 Dec; 6: 472–485. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.005.
25. *Halestrap AP, Richardson AP*. Transition of mitochondria to a state of increased permeability: modern concepts of its nature and role in ischemic/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Jan; 78: 129–141. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.018.
26. *Morciano G, Bonora M, Campo G, Aquila G, Rizzo P, Georgi K et al*. The mechanical role of mPTP in ischemic-reperfusion injury. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 982: 169–189. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_9.
27. *Panel M, Ruiz I, Brillet R, Lafdil F, Teixeira-Clerc F, Nguyen KT et al*. Low-molecular-weight cyclophilin inhibitors block the opening of the mitochondrial permeability transition pore and protect mice from ischemic/

reperfusion liver damage. *Gastroenterology*. 2019 Nov; 157 (5): 1368–1382. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.026.
28. *Yang H, Li R, Zhang L, Zhang S, Dong V, Chen Y et al*. p53-cyclophilin D mediates renal tubule cell apoptosis in acute renal failure. kidney damage caused by ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Nov 1; 317 (5): F1311–F1317. doi: 10.1152/ajprenal.00072.2019.
29. *Hurst S, Gonno F, Dia M, Crola Da Silva K, Gomez L, Scheu SS*. Cyclophilin D phosphorylation at serine 191 regulates the opening of mitochondrial permeability transition pores and cell death after ischemia-reperfusion. *Cell Death Dis*. 2020 Aug 19; 11 (8): 661. doi: 10.1038/s41419-020-02864-5.
30. *Robichaud DJ, Harata M, Murphy E, Karch J*. Necrosis that depends on the mitochondrial permeability transition pore. *J Mol Cell Cardiol*. 2023 Jan; 174: 47–55. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.11.003.
31. *Zhou S, Yu C, Zhang L, Jiang Z*. Cyclophilin D-mediated transition of mitochondrial permeability regulates mitochondrial function. *Curr Pharm Des*. 2023; 29 (8): 620–629. doi: 10.2174/1381612829666230313111314.
32. *Bhosale G, Duchene MR*. Investigation of mitochondrial transitional pore channel permeability in disease phenotypes and drug screening. *Curr Protoc Pharmacol*. 2019 Jun; 85 (1): e59. doi: 10.1002/cpph.59.
33. *Šileikytė J, Devereaux J, de Jong J, Schiavone M, Jones K, Nilsen A et al*. Second-generation mitochondrial pore permeability transition inhibitors with improved plasma stability. *ChemMedChem*. 2019 Oct 17; 14 (20): 1771–1782. doi: 10.1002/cmdc.201900376.
34. *Boyenle ID, Oyedele AK, Ogunlana AT, Adeyemo AF, Oyelere FS, Akinola OB et al*. Targeting the mitochondrial permeability transition pore for drug development: Challenges and opportunities. *Mitochondria*. 2022 Mar; 63: 57–71. doi: 10.1016/j.mito.2022.01.006.
35. *Amanakis G, Murphy E*. Cyclophilin D: integrator of mitochondrial functions. *Front Physiol*. 2020 Jun 17; 11: 595. doi: 10.3389/fphys.2020.00595.
36. *Fayaz SM, Raj YV, Krishnamurti RG*. CypD: the key to the door of death. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015; 14 (5): 654–663. doi: 10.2174/1871527314666150429113239.
37. *Nesi S*. Mitochondrial permeability transition pores in cell death: a promising bioarchitecture for drug binding. *Med Res Rev*. 2020 Mar; 40 (2): 811–817. doi: 10.1002/med.21635.
38. *Hu V, Chen Z, Ye Z, Xia D, Xia Z, Ma J et al*. Suppression of cyclophilin D gene expression by RNA interference protects rats from ischemic/reperfusion injury to the kidneys. *Study of renal blood flow*. 2010; 33 (3): 193–199. doi: 10.1159/000316704.
39. *Гаранян ЛГ, Авагян ДВ*. Циклоспорин А в дерматологии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 5: 8–16. *Garanyan LG, Avagyan DV.* Cyclosporine A in dermatology. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/tsiklosporin-a-v-dermatologii. 2014; 5: 8–16. (Дата обращения/Date of access: 07.06.2025).
40. *Flores K, Fouquet G, Mura IS, Maciel TT, Ermin O*. Lessons to be learned from low-dose cyclosporine-A: a novel approach for unexpected clinical applications. *Front Immunol*. 2019; 10: 588. doi: 10.3389/fimmu.2019.00588.
41. *Lemoine S, Pillot B, Ronjean N, Auger L, Raiberen M, Varenne A et al*. Postconditioning with cyclosporin A reduces early renal dysfunction by suppressing the transition of mitochondria to a state of increased permeability. *Transplantation*. 2015 Apr; 99 (4): 717–723. doi: 10.1097/TP.0000000000000530.
42. *Lemoine S, Pillot B, Oj L, Rabeiren M, Varenne A, Norman G et al*. Cyclosporin A dose and time of administration for effective pretreatment before kidney reperfusion in mice. *PLoS One*. 2017 Aug 10; 12 (8): e0182358. doi: 10.1371/journal.pone.0182358.
43. *Lemos SV Neto, Vianna IG, Castiglia YM, Golim MA, Souza AV, Carvalho LR et al*. Cyclosporin A attenuates apoptosis and necrosis after ischemic-reperfusion kidney injury in rats with temporary hyperglycemia. *Acta Cir Bras*. 2017 Mar; 32 (3): 203–210. doi: 10.1590/S0102-86502017003000004.
44. *Ozgen ZE, Erdinge M, Kaya MS, Aktar F, Ozekindzhi SO, Erdinge L, Uyar E*. Involvement of necroptosis and apoptosis in the protective effect of cyclosporin A in rat ischemic-reperfusion kidney injury. *J Mol His*tol. 2024 Dec 4; 56 (1): 30. doi: 10.1007/s10735-024-10281-7.
45. *Lee J, Hosgood SA, Patel MS, Nicholson ML*. Hydrogen sulfide as a new treatment for cyclosporine nephrotoxicity. *J Surg Res*. 2015 Aug; 197 (2): 419–426. doi: 10.1016/j.jss.2015.02.061.
46. *Oliveira AKS, Modulo NSP, Dominguez MAK, Schwingel PA*. Effect of cyclosporine on ischemic-reperfusion injury of rat kidneys. Experimental model. *Acta Cir Bras*. 2019 Oct 14; 34 (8): e201900806. doi: 10.1590/s0102-865020190080000006.
47. *Briston T, Selwood DL, Sabadkai G, Duchene MR*. Transition of mitochondria to a state of increased permeability: molecular damage with multiple drug targets. *Trends Pharmacol Sci*. 2019 Jan; 40 (1): 50–70. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.004.
48. *Stauffer VT, Goodman AZ, Halley PA*. Cyclophilin inhibition as a treatment strategy for human diseases. *Front Pharmacol*. 2024 Jul 8; 15: 1417945. doi: 10.3389/fphar.2024.1417945.
49. *Chuong Nguyen MV, Lardy B, Pakle MH, Rousse F, Berthier S, Bayeux A et al*. NADPH oxidases, Nox – a new family of isoenzymes. *Med Sci (Paris)*. 2015 Jan; 31 (1): 43–52. In French. doi: 10.1051/medsci/20153101012.
50. *Filip-Ciubotaru F, Manchiuk K, Stoleriu G, Foya L*. NADPH oxidase: structure and activation mechanisms (review). Note I. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016 Jan–Mar; 120 (1): 29–33. PMID: 27125069.
51. *Rastogi R, Geng S, Li F, Ding Y*. NOX activation through subunit interaction and underlying mechanisms in diseases. *Front Cell Neurosci*. 2017 Jan 10; 10: 301. doi: 10.3389/fncel.2016.00301.
52. *Belambri SA, Rolas L, Raad H, Hurtado-Nedelek M, Dang PM, El-Benna J*. Activation of NADPH oxidase in neutrophils: the role of phosphorylation of its subu-

nits. *Eur J Clin Invest*. 2018 Nov; 48 Suppl 2: e12951. doi: 10.1111/eci.12951.

53. *Costa TJ, Barros PR, Arce K, Santos JD, da Silva-Neto J, Egea G et al*. The homeostatic role of hydrogen peroxide, superoxide anion and nitric oxide in the vascular system. Free radicals. *Biol Med*. 2021; 162: 615–635. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.021.
54. *Vermot A, Petit-Hartlein I, Smith SME, Fieshi F*. NADPH oxidases (NOX): a review from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. *Antioxidants (Basel)*. 2021, Jun; 10 (6): 890. doi: 10.3390/antiox10060890.
55. *Begum R, Tota S, Abdulkadir A, Kaur G, Baham P, Batra S*. Proteins of the NADPH oxidase family: dynamics of signaling for the treatment of diseases. *Cell Mol Immunol*. 2022 Jun; 19 (6): 660–686. doi: 10.1038/s41423-022-00858-1.
56. *Гулиева СВ, Халилов ВГ*. Патобиохимические изменения в тканях при ишемии. *Проблемы современной науки и образования*. 2016; 26 (68): 16–25. *Gulieva SV, Khalilov VG*. Pathobiochemical changes in tissues during ischemia. *Problems of modern science and education*. 2016; 26 (68): 16–25. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/patobiohimicheskie-izmeneniya-v-tkanyah-pri-ishemii. (Дата обращения/Date of access: 04.06.2025).
57. *Vaghela BN, Vaidya FU, Agrawal Y, Santra MK, Mishra V, Pathak S*. Molecular aspects of NADPH oxidases and their pathological consequences. *Cell Biochem Funct*. 2021 Mar; 39 (2): 218–234. doi: 10.1002/cbf.3589.
58. *Brandes RP, Weissmann N, Schroeder K*. NADPH oxidases of the Nox family: molecular mechanisms of activation. *Free Radic Biol Med*. 2014 Nov; 76: 208–226. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.046.
59. *Elbatrik MH, Muke H, Schmidt HHHH*. NOX inhibitors: from laboratory studies to clinical trials. *Handbook of experimental pharmacology*. 2021; 264: 145–168. doi: 10.1007/164_2020_387.
60. *Cipriano A, Viviano M, Feoli A, Milite K, Sarno G, Castellano S, Sbardella G*. NADPH oxidases: from molecular mechanisms to current inhibitors. *J Med Chem*. 2023 Sep 14; 66 (17): 11632–11655. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00770.
61. *Upadhyay RK, Kumar K, Vishwakarma VK, Singh N, Narang R, Parah N et al*. Promising NOX-based therapeutic strategies for treating various cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2025; 23 (1): 12–30. doi: 10.2174/0115701611308870240910115023.
62. *Wu MYu, Yang GT, Liao VT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PV et al*. Current understanding of the mechanisms of ischemic and reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 46 (4): 1650–1667. doi: 10.1159/000489241.
63. *Chokri M, Lelup L*. Family of NADPH oxidases and their inhibitors. *Antioxid Redox Signal*. 2020 Aug 10; 33 (5): 332–353. doi: 10.1089/ars.2019.7915.
64. *Kwon G, Uddin MJ, Lee G, Jiang S, Cho A, Lee JH et al*. A new pan-Nox inhibitor, APX-115, protects the kidneys of mice with streptozotocin-induced diabetes: a possible role for peroxisomal and mitochondrial biogenesis. *Oncotarget*. 2017 Jun 16; 8 (43): 74217–74232. doi: 10.18632/oncotarget.18540.
65. *Yamamoto T, Nakano H, Shiomi K, Vanibuchi KH, Takahashi T, Urano Y, Kamata T*. Identification and characterization of a novel NADPH oxidase 1 (Nox1) inhibitor that promotes the proliferation of colon and breast cancer cells. *Biol Pharm Bull*. 2018 Mar 1; 41 (3): 419–426. doi: 10.1248/bpb.b17-00804.
66. *Dionysopoulou S, Vikstrom P, Bucolo K, Romano GL, Mikale V, Svensson R et al*. NOX4 inhibitor GLX7013114, applied topically, is effective in the treatment of early pathological manifestations of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2023 May 1; 72 (5): 638–652. doi: 10.2337/db22-0515.
67. *De Livera AM, Roitens A, Cooper M, Thomas M, Yandeleit-Dam K, Shaw JE, Salim A*. Evaluating the efficacy and safety of GKT137831 in adults with type 1 diabetes and persistently elevated urinary albumin: a statistical analysis plan. *Researches*. 2020 Jun 3; 21 (1): 459. doi: 10.1186/s13063-020-04404-0.
68. *Shibuya S, Watanabe K, Ozawa Y, Shimizu T*. Xanthine oxidase-mediated superoxide production is not associated with age-related pathologies in deficient mice with a Sod1 deficit. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 29; 22 (7): 3542. doi: 10.3390/ijms22073542.
69. *Bredmayer M, Lopez LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R et al*. Xanthine oxidase inhibitors for the prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Feb 7; 18 (1): 24. doi: 10.1186/s12872-018-0757-9.
70. *Еремина АИ, Инчина ВИ, Коробков ДМ, Клочкова АА, Неськина ДИ, Васина АП и др*. Оценка применения аллопурина при ишемически-реперфузионном повреждении почек у крыс в эксперименте. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024; 6 (144). *Yeremina AI, Inchina VI, Korobkov DM, Klochkova AA, Neskina DI, Vasina AP et al*. An evaluation of allopurinol use in ischaemia reperfusion kidney injury in rats in an experiment. *International research journal*. 2024; 6 (144). URL: https://research-journal.org/archive/6-144-2024-june/10.60797/IRJ.2024.144.60. (Дата обращения/Date of access: 28.05.2025). doi: 10.60797/IRJ.2024.144.60.
71. *Choi EK, Jung H, Kwak KH, Yeo J, Yi SJ, Park CY et al*. Effect of allopurinol and apocinin on ischemic-reperfusion kidney injury in rats. *Transplant Proc*. 2015 Jul-Aug; 47 (6): 1633–1638. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.06.007.
72. *Prieto-Mure B, Lloris-Carsi HM, Belda-Antoli M, Toledo-Pereira LH, Segalvo-Lapegna D*. Allopurinol protects the kidneys from ischemia by suppressing the reaction of TNF-α, IL-1β and IL-6. *J Invest Surg*. 2017 Jun; 30 (3): 143–151. doi: 10.1080/08941939.2016.1230658.
73. *Kang HB, Lim KK, Kim J, Han SJ*. Oxypurinol protects the kidneys from ischemia/reperfusion injury by inducing hemoxygenase-1. *Front Med*. 2023; 10: 1030577. doi: 10.3389/fmed.2023.1030577.

74. *Soliman E, Elshazli SM, Shevayh SM, El Shaarawy F*. Protective effect of allopurinol on the kidneys and liver after ischemia/reperfusion injury of the kidneys: interaction between xanthine oxidase and the gamma-signaling pathway of the peroxisome proliferator-activated receptor. *Food Chem Toxicol*. 2023 Aug; 178: 113868. doi: 10.1016/j.fct.2023.113868.
75. *Tsuda H, Kawada N, Kaimori JY, Kitamura H, Moriyama T, Rakugi H et al*. Febuxostat suppressed ischemic-reperfusion kidney damage by reducing oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Oct 19; 427 (2): 266–272. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.032.
76. *Шахмарданова СА, Гулевская ОН, Селецкая ВВ, Зеленская АВ, Хананашвили ЯА, Нефедов ДА, Галенко-Ярошевский ПА*. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практический медицине. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016; (3): 4–15. *Shakhmardanova SA, Gulevskaya ON, Seletskya VV, Zelenskaya AV, Khananashvili YaA, Nefedov DA, Galenko-Yaroshevsky PA.* Antioxidants: classification, pharmacological properties the use in the practice of medicine antioxidants: classification, pharmacological properties the use in the practice of medicine. *Journal of fundamental medicine and biology*. 2016; (3): 4–15.
77. *Blagov AV, Summerhill VI, Sukhorukov VN, Zhigmitova EB, Postnov AYu, Orekhov AN*. Potential use of antioxidants for the treatment of chronic inflammatory diseases. *Front Pharmacol*. 2024 May 16; 15: 1378335. doi: 10.3389/fphar.2024.1378335.
78. *Колодязная ВА, Яковлева ЕП*. Новый источник получения фермента супероксиддисмутаза. *Фармация*. 2015; (8): 26–29. *Kolodyaznaya VA, Yakovleva EP.* New source for obtaining the enzyme superoxide dismutase. *Pharmacy*. 2015; (8): 26–29.
79. *Шустов АВ, Ескендирова СЗ, Манат Е, Унышева ГБ, Сарина НИ*. Получение рекомбинантного антигена бруцелл – Cu/Zn-зависимой супероксиддисмутазы (SOD). *Биотехнология. Теория и практика*. 2013; (3): 65–70. *Shustov AV, Eskendirova SZ, Manat E, Unysheva GB, Sarina NI*. Production of recombinant Brucella antigen – Cu/Zn-dependent superoxide dismutase (SOD). *Biotechnology. Theory and Practice*. 2013; (3): 65–70.doi: 10.11134/btp.3.2013.11.
80. *Dong S, Wang V, Li S, Han H, Lev P, Yang K*. Thermoacidophilic Alicyclobacillus superoxide dismutase: a good candidate for the role of additive in food and medicine. *Front Microbiol*. 2021 Mar 18; 12: 577001. doi: 10.3389/fmicb.2021.577001.
81. *Комолов АС*. Разработка способа биосинтеза рекомбинантных белков и пептидов в форме активных телец включения в клетках *Escherichia coli*: Дис. … канд. биол. наук. М., 2025; 103. *Komolov AS*. Development of a method for the biosynthesis of recombinant proteins and peptides in the form of active inclusion bodies in Escherichia coli cells: Dis. … Cand. Biol. Sci. Moscow, 2025; 103.
82. *Carillon J, Rugale C, Rouanet JM, Cristol JP, Lacan D, Jover B.* Endogenous antioxidant defense induction by melon superoxide dismutase reduces cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Food Sci Nutr*. 2014; 65 (5): 602–609.
83. *Кириллова НВ, Спасенкова ОМ, Пивоварова НС, Иванов АГ*. Выделение и очистка супероксиддисмутазы из культивируемых растительных клеток. *Бутлеровские сообщения*. 2018; 55 (7): 126–134. *Kirillova NV, Spasenkova OM, Pivovarova NS, Ivanov AG.* Isolation and purification of superoxide dismutase from cultivated plant cells. *Butlerov Communications*. 2018; 55 (7): 126–134
84. *Иванов ЮВ, Савочкин ЮВ*. Изоферментный состав супероксиддисмутаз сеянцев сосны обыкновенной (*Pinus sylverstris L.*) при хроническом действии ионов цинка. *Вестн. Том. гос. ун-та. Биология*. 2013; 2 (22): 150–159. *Ivanov YuV, Savochkin YuV*. Isozymes composition of scots pine seedling's (*Pinus sylverstris L.*) superoxide dismutase under chronic effect of zinc. *Tomsk State University Journal of Biology.* 2013; 2 (22): 150–159. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/izofermentnyy-sostav-superoksiddismutaz-seyantsev-sosny-obyknovennoy-pinus-sylverstris-l-pri-hronicheskom-deystvii-ionov-tsinka. (Дата обращения/Date of access: 16.06.2025).
85. *Горбацевич ГИ, Фалетров ЯВ, Логинова НВ, Ковальчук ТВ, Осипович НП, Ксендзова ГА, Азарко ИИ*. Комплексы цинка с производными орто- и мета-дигидроксибензола как миметики супероксиддисмутазы. *Вестник БГУ. Серия 2, Химия. Биология. География*. 2015; (3): 3–7. *Gorbatsevich GI, Faletrov YaV, Loginova NV, Kovalchuk TV, Osipovich NP, Ksendzova GA, Azarko II.* Zinc complexes with derivatives of ortho- and meta-dihydroxybenzene as superoxide dismutase mimetics. *Bulletin of BSU. Series 2, Chemistry. Biology. Geography*. 2015; (3): 3–7.
86. *Гончаров РГ, Шарапов МГ*. Ишемически-реперфузионные поражения: молекулярные механизмы патогенеза и способы их коррекции. *Молекулярная биология*. 2023; 57 (6): 1150–1174. *Goncharov RG, Sharapov MG.* Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms of pathogenesis and methods of their correction. *Molecular biology*. 2023; 57 (6): 1150–1174. doi: 10.31857/S0026898423060071.
87. *Veronese FM, Caliceti P, Schiavon O, Sergi M*. Polyethylene Glycol superoxide dismutase conjugate in search of application. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002 Jun 17; 54 (4): 587–606. doi: 10.1016/s0169-409x(02)00029-7.
88. *McCord JM, Edeas MA*. SOD, oxidative stress and human pathology: a brief history and a look into the future. *Biomed Pharmacother*. 2005 May; 59 (4): 139–142. doi: 10.1016/j.biopha.2005.03.005.
89. *Saxena P, Selvaray K, Khare SK, Chaudhary N*. Superoxide dismutase as a multifunctional therapeutic antioxidant enzyme: a role in human diseases. *Biotechnol Lett*. 2022 Jan; 44 (1): 1–22. doi: 10.1007/s10529-021-03200-3.
90. *Doctrow SR, Huffman K, Marcus SB, Tokko G, Malfoy E, Adinolfi KA et al*. Salena complexes with manganese as catalytic hydrogen peroxide scavengers and cytoprotective agents: studies of the dependence of

structure on activity. *J Med Chem*. 2002 Sep 26; 45 (20): 4549–4558. doi: 10.1021/jm020207y.

91. *Eckstein M, Silbermann I, Mahammad A, Salzman I, Okun Z, Maimon E et al.* The activity of superoxide dismutase in metal complexes with corrosion. *Dalton Trans*. 2009; 14: 7879–7882. doi: 10.1039/b911278b.
92. *Batinich-Haberle I, Rebuchas JS, Spasoevich I*. Mimetics of superoxide dismutase: chemistry, pharmacology and therapeutic potential. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Sep 15; 13 (6): 877–918. doi: 10.1089/ars.2009.2876.
93. *Kuperschmidt L, Okun Z, Amit T, Mandel S, Salzman I, Mahammad A et al*. Metallocorroles as cytoprotective agents against oxidative and nitrative stress in cellular models of neurodegeneration. *J Neurochem*. 2010 Apr; 113 (2): 363–373. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06619.x.
94. *Tovmasyan A, Maya KG, Weitner T, Karbalal S, Sampaio RS, Lieb D et al*. Comprehensive assessment of catalase-like activity of various classes of oxidative-restorative drugs. *Free Radic Biol Med*. 2015 Sep; 86: 308–321. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.018.
95. *Weekley KM, Kenkel I, Lippert R, Wei S, Lieb D, Cranwell T et al*. Cellular fate of superoxide dismutase (SOD) imitators based on pentaazamacrocyclic manganese (II): fluorescently labeled MnSOD imitators, studies using X-ray absorption spectroscopy and X-ray fluorescence microscopy. *Inorg Chem*. 2017; 56: 6076–6093. doi: 10.1021/acs.inorgchem.6b03073.
96. *Signorella S, Palopoli K, Ledesma G*. Rationally designed analogues of antioxidant manganoenzymes: the role of structural features in the search for catalysts with catalase and superoxide dismutase activity. *Coord Chem Rev*. 2018; 365: 75–102. doi: 10.1016/j.ccr.2018.03.005.
97. *Gianello P, Saliez A, Bufkens K, Pettinger R, Misselein D, Hori S, Malfoy B.* EUK-134, a synthetic analogue of superoxide dismutase and catalase, protects rat kidneys from damage caused by ischemia-reperfusion. *Transplantation*. 1996 Dec 15; 62 (11): 1664–1666. doi: 10.1097/00007890-199612150-00022.
98. *Chatterjee PK, Patel NS, Quale EO, Brown PA, Stewart KN, Mota-Filipe H et al*. EUK-134 reduces kidney dysfunction and damage caused by oxidative and nitrosive stress. *Am J Nephrol*. 2004 Mar-Apr; 24 (2): 165–177. doi: 10.1159/000076547.
99. *Ledesma GN, Euri H, Ensolabeer-Mallard E, Juro K, Signorella SR*. A new mononuclear complex of manganese(III) with an asymmetric hexadentate ligand N3O3 exhibiting superoxide dismutase and catalase activity: synthesis, characterization, properties and kinetic studies. *J Inorg Biochem*. 2015 May; 146: 69–76. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.02.012.
100. *Costa RO, Ferreira SS, Pereira KA, Harmer JR, Noble SJ, Schenk G et al*. A new Mn(II) compoundMn(III) with mixed valence, possessing catalase and superoxide dismutase activity. *Front Chem*. 2018 Nov 5; 6: 491. doi: 10.3389/fchem.2018.00491.
101. *Ma V, Mao J, Yang S, Pan S, Chen V, Wang M et al*. A monatomic Fe-N4 catalytic center that mimics bifunctional antioxidant enzymes to protect against oxidative stress. *Chem Commun (Cambridge)*. 2018 Dec 20; 55 (2): 159–162. doi: 10.1039/c8cc08116f.
102. *Palopoli K, Ferreira J, Conte-Daban A, Richezzi M, Foy A, Doktorovich F et al*. Influence of the second sphere on redox potentials, spectroscopic properties, and superoxide dismutase activity of manganese complexes with Schiff ligands. *ACS Omega*. 2019 Jan 2; 4 (1): 48–57. doi: 10.1021/acsomega.8b03018.
103. *Ruko L, Gonzalez-Noya AM, Pedrido R, Maneiro M*. In search of the elixir of life: the antioxidant effect of manganosalene complexes *in vivo*. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Aug 10; 9 (8): 727. doi: 10.3390/antiox9080727.
104. *Wu C, Zhang S, Wang S, Cai S, Chen G, Ma L*. Nitroxide-modified protein nanoflowers with dual enzyme-like activity. *Int J Nanomedicine*. 2020 Jan 15; 15: 263–273. doi: 10.2147/IJN.S220718.
105. *Lu Z, Lightcap IV, Tennyson AG*. Organometallic catalase simulator with exceptional activity, H2O2 stability, and catalase/peroxidase selectivity. *Dalton Trans*. 2021 Nov 9; 50 (43): 15493–15501. doi: 10.1039/d1dt02002a.
106. *Senft L, Moore JL, Franke A, Fischer KR, Scheitler A, Hall A et al*. Quinole-containing ligands provide high superoxide dismutase activity by modulating the coordination number, charge, oxidation state and stability of manganese complexes in the process of redox cycles. *Chem Sci*. 2021 Jul 13; 12 (31): 10483–10500. doi: 10.1039/d1sc02465e.
107. *Richezzi M, Palopoli K, Pellegri N, Juro K, Signorella SR*. Synthesis, characterization and superoxide dismutase activity of the Mn(III) biomimetic complex covalently bound to mesoporous silica. *J Inorg Biochem*. 2022 Dec; 237: 112026. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.112026.
108. *Lanza V, Vecchio G*. New complexes of glycosalene with manganese(III) and hybrid RCA120 systems as mimetics of superoxide dismutase/catalase. *Biomimetics (Basel)*. 2023 Sep 21; 8 (5): 447. doi: 10.3390/biomimetics8050447.
109. *Segat BB, Menezes LB, Servo R, Cargnelutti R, Tolentino H, Latini A et al*. Elimination of reactive particles by EPR and nanomolar reduction of manganese complexes during lipid peroxidation *ex vivo*. *J Inorg Biochem*. 2023 Feb; 239: 112060. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.112060.
110. *Spoelstra-de Man AME, Elbers PVG, Audemans-van Straaten HM*. The importance of early intravenous administration of high doses of vitamin C in ischemic/reperfusion injury. *Crit Care*. 2018; 22: 70. doi. org/10.1186/s13054-018-1996-y.
111. *Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, Dewild K et al*. Phase I study safety of intravenous ascorbic acid administration in patients with severe sepsis. *J Transl Med*. 2014 Jan 31; 12: 32. doi: 10.1186/1479-5876-12-32.
112. *Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H*. The effect of high doses of ascorbic acid on the need for vasopressors in septic shock. *J Res Pharm Pract*. 2016 Apr–Jun; 5 (2): 94–100. doi: 10.4103/2279-042X.179569.

113. *Marik PE, Hangura V, Rivera R, Hooper MH, Katravas J*. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a before-and-after retrospective study. *Chest*. 2017 Jun; 151 (6): 1229–1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
114. *Tsai MS, Huang CH, Tsai SY, Chen HV, Li HS, Cheng HJ et al*. Ascorbic acid reduces myocardial damage after cardiac arrest and electric shock. *Intensive Care Med*. 2011 Dec; 37 (12): 2033–2040. doi: 10.1007/s00134-011-2362-6.
115. *Wang ZJ, Hu WK, Liu YY, Shi DM, Cheng WJ, Guo YH et al*. The effect of intravenous vitamin C on periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*. 2014 Jan; 30 (1): 96–101. doi: 10.1016/j.cjca.2013.08.018.
116. *Tsai MS, Huang CH, Tsai SY, Chen HV, Cheng HJ, Xu SY et al*. The combination of intravenous ascorbic acid and hypothermia after resuscitation improves myocardial function and survival in a model of cardiac arrest in ventricular fibrillation in rats. *Acad Emerg Med*. 2014 Mar; 21 (3): 257–265. doi: 10.1111/acem.12335.
117. *Hu S, Yuan L, Wang H, Li S, Cai J, Hu Y, Ma S*. Efficacy and safety of vitamin C in atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis with sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2017 Jan; 37: 58–64. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.12.009.
118. *Song J, Park J, Kim JH, Choi JY, Kim JY, Lee KM, Lee JE*. Dehydroascorbic acid reduces cerebral ischemic edema and neurotoxicity in cerebral ischemia: an *in vivo* study. *Exp Neurobiol*. 2015 Mar; 24 (1): 41–54. doi: 10.5607/en.2015.24.1.41.
119. *Lee JI, Kim MJ, Park SS, Kim MK*. The effect of ascorbic acid on blood urea nitrogen, creatinine, and resistive index in ischemic-reperfusion kidney injury in dogs. *J Vet Sci*. 2006 Mar; 7 (1): 79–81. doi: 10.4142/jvs.2006.7.1.79.
120. *Korkmaz A, Kolankaya D*. Protective effect of ascorbic acid in ischemic-reperfusion kidney injury in male rats. *Ren Fail*. 2009; 31 (1): 36–43. doi: 10.1080/08860220802546271.
121. *Zografos KG, Chrysokos D, Pittaras T, Karmelias V, Charakakis A, Galanos A et al*. The effect of ascorbic acid and U-74389G on ischemic reperfusion injury of the kidneys in a rat model. *In Vivo*. 2020 Sep.-Oct; 34 (5): 2475–2484. doi: 10.21873/invivo.12063.
122. *Gori F, Fumagalli J, Lonati K, Caccialanza R, Zanella A, Grasselli G*. Ascorbic acid in solid organ transplantation: a literature review. *Clin Nutr*. 2022 Jun; 41 (6): 1244–1255. doi: 10.1016/j.clnu.2022.04.004.
123. *Гребенчиков ОА, Лихванцев ВВ, Плотников ЕЮ, Силачев ДН, Певзнер ИБ, Зорова ЛД, Зоров ДБ*. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. *Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии*. 2014; (3): 59–67. *Grebenchikov OA, Likhvantsev VV, Plotnikov EYu, Silachev DN, Pevzner IB, Zorova LD, Zorov DB*. Molecular mechanisms of ischemic-reperfusion syndrome and its therapy. *Current issues in anesthesiology and resuscitation*. 2014; (3): 59–67.
124. *Борисенок ОА, Бушма МИ, Басалай ОН, Радковец АЮ*. Биологическая роль глутатиона. *Медицинские новости*. 2019; (7): 3–8. *Borisenok OA, Bushma MI, Basalai ON, Radkovec AY.* Glutathione biological role. *Medical news*. 2019; (7): 3–8.
125. *Peerapanyasut W, Kobroob A, Palee S, Chattipakorn N, Wongmekiat O*. Bisphenol A exacerbates ischemic reperfusion injury to the kidneys, disrupting mitochondrial homeostasis, and N-acetylcysteine mitigates the effects. *IUBMB Life*. 2020 Apr; 72 (4): 758–770. doi: 10.1002/iub.2175.
126. *Said Zeid AS, Said SS*. Comparative study of the use of dexamethasone, N-acetylcysteine and theophylline to reduce ischemic reperfusion injury to the kidneys in experimental rat models: a biochemical and immunohistochemical approach. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020 Sep.-Oct; 31 (5): 982–997. doi: 10.4103/1319-2442.301203.
127. *Watanabe M, Borges FT, Pessoa EA, Fonseca KD, Fernandez SM, Drew RS et al*. The renoprotective effect of N-acetylcysteine depends on the severity of ischemic reperfusion injury. *Braz J Med Biol Res*. 2021 Sep 3; 54 (11): e9941. doi: 10.1590/1414-431X2021e9941.
128. *Huang HL, Cheng N, Zhou SH, Liang J*. The polymer prodrug acetylcysteine, targeting megalin, reduces acute kidney damage caused by ischemia-reperfusion. *Heliyon*. 2024 May 9; 10 (10): e30947. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30947.
129. *Dare AJ, Bolton EA, Pettigrew GJ, Bradley JA, Saeb-Parsi K, Murphy MP.* Protection against ischemic reperfusion injury of the kidneys *in vivo* using mitochondrial antioxidant MitoQ. *Redox Biol*. 2015 Aug; 5: 163–168. doi: 10.1016/j.redox.2015.04.008.
130. *Liu S, Murphy MP, Xing V, Wu H, Zhang R, San H*. MitoQ antioxidant, which acts on mitochondria, reduces kidney damage caused by ischemic reperfusion injury in rodents: longitudinal observations using T2-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2018 Mar; 79 (3): 1559–1567. doi: 10.1002/mrm.26772.
131. *Liu Z, Li Y, Li S, Yu L, Chang Y, Ku M*. Delivery of coenzyme Q10 using a nanocarrier targeting mitochondria attenuates ischemic reperfusion injury to the kidneys in mice. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 Dec; 131: 112536. doi: 10.1016/j.msec.2021.112536.
132. *Mao H, Zhang Yu, Xiong Yu, Zhu S, Wang L, Liu S*. The mitochondria-oriented antioxidant mitoquinone supports mitochondrial homeostasis through the Sirt3-dependent pathway, reducing oxidative damage caused by renal ischemia/reperfusion. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Sep 20; 2022: 2213503. doi: 10.1155/2022/2213503.
133. SS-31 (also known as Elamipretide®, Bendavia®, and MTP-131). 2021; Available from: https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/SS-31-Cognitive-Vitality-For-Researchers.pdf.
134. *Szeto HH, Liu S, Sung Y, Seshan SV, Cohen-Gould L, Manichev V et al*. Protection of mitochondria after acute ischemia prevents prolonged hyperregulation of IL-1b and IL-18 and stops the development of CKD. *J Am Soc*

Nephrol. 2017 May; 28 (5): 1437–1449. doi: 10.1681/ASN.2016070761.

135. *Liu D, Jin F, Shu G, Xu S, Qi J, Kang S et al*. Increasing the effectiveness of the mitochondria-oriented SS-31 peptide in acute kidney injury using pH-sensitive and kidney-targeted nanopolyplexes in AKI. *Biomaterials*. 2019 Aug; 211: 57–67. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.034.
136. *Huang HL, Cheng N, Zhou SH*. Polymer prodrug targeting megalin and reacting to ROS with elamipretide as a conjugate for the treatment of acute kidney injury. *Biomed Pharmacother*. 2024 Jul; 4: 176: 116804. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116804.
137. *Борисов АЕ, Каабак ММ, Мойсюк ЯГ*. Современные методы консервации донорских органов в трансплантологии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; XXI (3): 124–135. *Borisov AE, Kaabak MM, Moisyuk YaG*. Modern methods of preserving donor organs in transplantology. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; XXI (3): 124–135.
138. *Niemann CU, Feiner J, Swain S, Bunting S, Friedman M, Crivellari M et al*. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *N Engl J Med*. 2015; 373 (5): 405–414.
139. *Петровский АВ, Затевахин ИИ, Цициашвили ГШ*. Новые решения в консервации органов для трансплантации. *Анналы хирургии*. 2020; 25 (2): 100–108. *Petrovsky AV, Zatevakhin II, Tsitsiashvili GS.* New solutions in organ preservation for transplantation. *Annals of Surgery*. 2020; 25 (2): 100–108.
140. *Мойсюк ЯГ, Шевченко СЮ, Борисов АЕ*. Отечественные растворы для перфузии и хранения органов: от эксперимента к клинической практике. *Вестник РАМН*. 2022; 77 (1): 45–53. *Moisyuk YaG, Shevchenko SYu, Borisov AE*. Domestic solutions for organ perfusion and storage: from experiment to clinical practice. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022; 77 (1): 45–53.
141. *Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M*. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (2): 251–260.
142. *Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M et al*. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006; 354 (26): 2773–2782.

Статья поступила в редакцию 8.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 8.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-197-205

МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА

Ю.Б. Басок[1], А.С. Пономарева[1], Н.В. Баранова[1], Н.В. Грудинин[1], Д.Н. Круглов[1, 2], Л.А. Кирсанова[1], Е.Г. Кузнецова[1], Г.Н. Скалецкая[1], А.Д. Белова[1], Е.А. Гусева[1], А.М. Григорьев[1], В.И. Севастьянов[1], 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

Трансплантация островков Лангерганса является современным методом лечения тяжелого течения сахарного диабета I типа (СД I). При получении островкового трансплантата существует множество факторов, снижающих долю успешных выделений островков и эффективность трансплантации. В связи с этим продолжаются разработки различных модификаций выделения островков, что приводит к появлению новых уникальных протоколов. **Целью** работы было оценить эффективность модифицированного метода выделения островков Лангерганса из поджелудочной железы посмертного донора для клинической трансплантации реципиентам с СД I. **Материалы и методы.** Островки Лангерганса выделяли по модифицированной методике без использования перфузионной системы Рикорди на этапе ферментативного переваривания, а также градиента плотности на этапе очистки. Идентификацию островков проводили с помощью окрашивания дитизоном. Жизнеспособность островков определяли с помощью флуоресцентного окрашивания акридиновым оранжевым и йодистым пропидием. Функциональную активность, выраженную через индекс стимуляции, определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Гистологическое исследование исходной поджелудочной железы (n = 3) включало рутинные методы окрашивания, а также иммуногистохимическое окрашивание основных типов островковых клеток. **Результаты.** Островки Лангерганса, выделенные из поджелудочной железы посмертного донора по модифицированному методу, сохраняли целостность и имели различные размеры и форму. Количество выделенных островков составило 630 000 ± 30 000 с жизнеспособностью 90 ± 3% и индексом стимуляции 1,41 ± 0,01, что свидетельствует о высоком качестве выделенного биоматериала и способности β-клеток реагировать на изменение содержания глюкозы. Морфологическое исследование поджелудочной железы донора свидетельствует о структурной сохранности островкового аппарата и потенциальной возможности получения жизнеспособных и функционально активных островков. Также показана эффективность выхода островков из поджелудочной железы в процессе ферментативной обработки. **Заключение.** В результате оптимизации методических приемов апробирован модифицированный способ обработки поджелудочной железы посмертного донора, позволяющий выделять значительное количество жизнеспособных и функциональных островков Лангерганса. Характеристики островкового трансплантата позволяют использовать полученный клеточный материал для трансплантации пациентам с СД I.

Ключевые слова: островки Лангерганса, поджелудочная железа, трансплантация, сахарный диабет I типа.

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

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

METHOD FOR THE ISOLATION OF HUMAN PANCREATIC ISLETS FOR CLINICAL TRANSPLANTATION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Yu.B. Basok[1], A.S. Ponomareva[1], N.V. Baranova[1], N.V. Grudinin[1], D.N. Kruglov[1, 2], L.A. Kirsanova[1], E.G. Kuznetsova[1], G.N. Skaletskaya[1], A.D. Belova[1], E.A. Guseva[1], A.M. Grigoriev[1], V.I. Sevastianov[1], 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

Islet transplantation is a modern method of treating severe type 1 diabetes mellitus (T1D). However, multiple factors can negatively affect both the efficiency of islet isolation and subsequent transplantation outcomes. Consequently, ongoing efforts to optimize isolation techniques have led to the emergence of new unique protocols. The **objective** of this study is to evaluate the effectiveness of a modified method for isolating pancreatic islets (islets of Langerhans) from deceased donors for clinical transplantation in recipients with T1D. **Materials and methods.** Pancreatic islets were isolated using a modified technique that excluded the use of the Ricordi islet isolator during the enzymatic digestion stage, as well as density gradient centrifugation during the purification stage. Islet identification was performed using dithizone staining. Islet viability was assessed by fluorescent staining with acridine orange and propidium iodide. Functional activity was evaluated by determining the stimulation index using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Histological examination of the native pancreas (n = 3) included routine staining, as well as immunohistochemical analysis targeting the main types of islet cells. **Results.** Pancreatic islets isolated from the pancreas of deceased donors using the modified technique retained their structural integrity and demonstrated variability in size and shape. The total islet yield was 630,000 ± 30,000, with a viability rate of 90 ± 3% and a stimulation index of 1.41 ± 0.01. These findings indicate the high quality of the isolated biomaterial and confirm the ability of β-cells to respond to changes in glucose content. Morphological assessment of the donor pancreas demonstrated preserved structural integrity of the islet apparatus, supporting the potential for obtaining viable and functionally active islets. The efficiency of islet isolation during enzymatic pancreatic processing was also confirmed. **Conclusion.** Optimization of the methodological approach enabled the development and validation of a modified technique for processing the pancreas of deceased donors, resulting in the isolation of a substantial number of viable and functional islets of Langerhans. The characteristics of the obtained islet graft support its suitability for clinical transplantation in T1D patients.

Keywords: pancreatic islets, pancreas, transplantation, type 1 diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантацию панкреатических островков можно рассматривать как альтернативный вариант органной пересадке поджелудочной железы, при этом более безопасный и менее инвазивный, не подвергающий больных серьезному хирургическому вмешательству [1, 2]. Трансплантация островков Лангерганса является современным методом лечения сахарного диабета I типа (СД I), осложненного высокой восприимчивостью к тяжелой гипогликемии и гликемическому дисбалансу [3, 4].

Клинические исследования, проведенные за последние три десятилетия, свидетельствуют, что замещение пораженных β-клеток путем трансплантации островков Лангерганса, секретирующих весь спектр биологически активных пептидов, позволит добиться эффекта, не наблюдаемого при стандартной инсулинотерапии [5–7]. Получены данные о положительных эффектах трансплантации островков на замедление развития вторичных осложнений СД I: улучшение показателей при диабетической нефропатии, снижение прогрессирования ретинопатии и нейропатии [8, 9]. Выявлено, что трансплантация островков обеспечивает устойчивое выживание и увеличение срока функционирования трансплантата почки у большинства реципиентов [10].

В основе проведения трансплантации панкреатических островков пациентам с СД I лежит Эдмонтонский протокол (Edmonton Protocol), предложенный Shapiro et al. в 2000 г. [11]. Выделяют ключевые этапы успешной процедуры выделения островков: 1) ферментативная обработка (переваривание) поджелудочной железы, в результате которой происходит диссоциация панкреатической ткани и выход островков из окружающей экзокринной ткани; 2) очистка островков от экзокринной ткани с помощью различных манипуляций, например инкубации, фильтрации, центрифугирования в градиентах плотности [12]. После процедуры выделения и очистки пробы суспензии островков оценивают, определяя идентичность, чистоту, жизнеспособность, функциональность и стерильность, для обеспечения безопасного введения

реципиентам адекватного количества инсулинпродуцирующих клеток [1, 5].

Важно отметить, что несмотря на достигнутый прогресс в области клинической трансплантации островков, существуют сложности, которые препятствуют ее широкому применению. Для достижения инсулинонезависимости одного реципиента обычно необходимо более одной донорской поджелудочной железы вследствие сложности и непредсказуемости результата выделения островков. На каждом этапе получения островкового трансплантата существует множество факторов, снижающих долю успешных выделений островков, и следовательно, эффективность трансплантации [13]. Согласно данным Консорциума по клинической трансплантации островков (Collaborative Islet Transplant Registry), успешность получения островкового трансплантата составляет 52,5% [14]. В связи с этим продолжаются разработки различных модификаций выделения островков, что приводит к появлению новых уникальных протоколов [15–17].

Ранее в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России была разработана и испытана оригинальная методика выделения островков Лангерганса из поджелудочной железы крысы, кролика и фрагментов панкреатической ткани человека, позволяющая получать в 2,1 раза больше островков при сохранении морфофункционального состояния по сравнению с другими опубликованными протоколами [18–22].

В данном исследовании апробирован модифицированный протокол выделения островков из поджелудочной железы посмертного донора. Предложенный подход исключает использование дорогостоящей перфузионной системы Рикорди на этапе ферментативного переваривания, а также градиента плотности фиколла на этапе очистки.

Цель исследования: оценить эффективность модифицированного метода выделения островков Лангерганса из поджелудочной железы посмертного донора для клинической трансплантации реципиентам с СД I.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделение островков Лангерганса

Островки выделяли по модифицированному способу, ориентируясь на традиционные протоколы [23, 24].

Поджелудочную железу получали в результате мультиорганного забора органов у посмертного донора (n = 3) с констатированной смертью мозга, соответствующего всем критериям оптимального донора для забора поджелудочной железы.

Полученную поджелудочную железу извлекали из трехслойного пакета с холодным (+4 °C) консервирующим раствором («Кустодиол», Др. Франц Келер Хеми, Германия), помещали в стерильный лоток и удаляли окружающую жировую ткань, кровеносные сосуды и прилегающую соединительную ткань. В стерильных условиях осуществляли забор образца консервирующего раствора для бактериологического контроля стерильности эксплантации поджелудочной железы. Затем железу взвешивали и промывали холодным раствором Хенкса («ПанЭко», Россия), содержащим 2% раствора пенициллина, стрептомицина и амфотерицина B (Thermo Fisher Scientific, США). Поджелудочную железу разрезали на 6–8 равных частей, в панкреатическую ткань последовательными инъекциями интрапаренхиматозно вводили 2 мл/г ткани рабочего раствора коллагеназы NB1 (активность 20 PZ U/g ткани) (Serva, Германия) с нейтральной протеазой NP (активность 1,5 DMC U/g ткани) (Serva, Германия). Растянутую панкреатическую ткань механически измельчали до фрагментов размером 1×1×1 см, переносили в стерильную емкость и инкубировали в течение 12–15 мин при температуре 37,0 °C до появления свободных островков в пробе раствора переваренной панкреатической ткани. Действие ферментов останавливали добавлением трехкратного объема холодного (+4 °C) раствора Хенкса.

Очистку островков от экзокринной ткани осуществляли фильтрованием продукта ферментативной обработки панкреатической ткани через сито с размером пор 600 мкм (Sigma, США). К фильтрату добавляли равный объем полной ростовой среды на основе питательной среды ДМЕМ с добавлением глюкозы 1,0 г/л («ПанЭко», Россия), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone, США), 1% Hepes (Thermo Fisher Scientific, США), 2 ммоль аланил-глютамина («ПанЭко», Россия), 1% раствора пенициллина, стрептомицина и амфотерицина B (Thermo Fisher Scientific, США) и отстаивали в течение 40 минут. Затем фильтрат однократно центрифугировали в течение 2,5 мин при относительном ускорении 110 g с помощью центрифуги (Rotina 38R, Hettich Zentrifugen, Германия). Свежевыделенные островки, отобранные из образовавшегося осадка, ресуспендировали и вносили в культуральные флаконы с полной ростовой средой.

Инкубацию островков проводили при 37 °C в CO_2-инкубаторе (Series 8000 WJ, Thermo Fisher Scientific, США) в увлажненной атмосфере (относительная влажность 100%), содержащей 5% CO_2 в течение 12 часов для повышения их очистки, удаления мертвых или апоптотических клеток. Сбор инкубированных островков для последующей инфузии осуществляли путем центрифугирования в течение 3,5 мин при относительном ускорении 180 g. Затем

островковую суспензию, образовавшуюся в осадке, дополнительно дважды центрифугировали в растворе Хенкса при том же режиме для отмывки от полной ростовой среды. Готовую островковую суспензию добавляли в приготовленный инфузионный раствор.

Идентификация островков Лангерганса

Непосредственно после выделения островки идентифицировали с помощью окрашивания суспензии дитизоном («Ленреактив», Россия), которое позволяет не только подтвердить наличие инсулиноцитов среди выделенных клеток, но и оценить чистоту островковой суспензии, выявив иные клеточные компоненты, не окрашенные дитизоном.

Рабочий раствор дитизона готовили непосредственно перед окрашиванием, растворяя 10 мг красителя в 2 мл диметилсульфоксида («ПанЭко», Россия) и 8 мл раствора Хенкса и фильтровали через стерилизационную насадку на шприц с размером пор 0,22 мкм (Corning Costar, США).

Пробу островковой суспензии смешивали с рабочим раствором дитизона в соотношении объемов 2 : 1 и инкубировали в течение 20 мин при температуре 37 °С. Результат окрашивания, а также подсчет выделенных окрашенных островков проводили с помощью инвертированного люминесцентного микроскопа Nikon Eclipse TS 100 (Nikon, Япония).

Оценка жизнеспособности островков Лангерганса

Жизнеспособность выделенных островков определяли через 12 часов инкубации путем флуоресцентного окрашивания акридиновым оранжевым и йодистым пропидием («ПанЭко», Россия).

Для окрашивания часть островковой суспензии помещали в чашку Петри, смешивали с рабочим раствором красителя в соотношении объемов 2 : 1 и инкубировали в темноте в течение 20 мин. Подсчет жизнеспособных островков проводили с помощью инвертированного люминесцентного микроскопа.

Оценка функциональной активности островков Лангерганса

Функциональную активность выделенных островков, инкубированных 12 часов, выражали через индекс стимуляции: соотношение концентрации инсулина, секретируемого островками под нагрузкой глюкозы, к базальной концентрации инсулина. Для этого сначала кондиционированную среду заменяли свежей с низким содержанием глюкозы 2,8 ммоль/л. После 60-минутной инкубации в стандартных условиях отбирали пробы среды (n = 5) для определения базальной концентрации инсулина в исследуемых образцах. Затем среду удаляли и заменяли свежей с высокой концентрацией глюкозы 25 ммоль/л для последующего определения содержания инсулина под влиянием традиционного стимулятора секреции гормона. Через 60 минут инкубации в стандартных условиях также отбирали пробы среды (n = 5) и определяли в них содержание инсулина методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя набор реактивов (АО «Вектор-Бест», Россия).

Гистологическое исследование

Образцы поджелудочной железы (n = 3), а также панкреатической ткани после ферментативной обработки (n = 3) подвергали морфологическому исследованию с помощью рутинных гистологических методов окрашивания. Материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, дегидратировали в спиртах восходящей концентрации, выдерживали в хлороформе и заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм получали на микротоме RM 2245 (Leica, Германия), депарафинировали, регидратировали и проводили окрашивание гематоксилином Майера (BioVitrum, Россия) и эозином (BioVitrum, Россия), а также по методу Массона, используя готовый набор реактивов (BioVitrum, Россия). Анализ и фотосъемку препаратов проводили с помощью инвертированного микроскопа Nikon eclipse 50i (Nikon, Япония), оснащенного цифровой камерой.

Для выявления основных типов эндокринных клеток островков окрашивание антителами к инсулину (Abcam, Великобритания) и глюкагону (Merck, Германия) проводили по стандартной методике с пероксидазой хрена, используя систему визуализации Rabbit specific HRP/DAB(ABC)Detection IHC Kit (Abcam, Великобритания).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 26.0. Для определения статистической достоверности различий средних между выборками при оценке функциональной активности островков Лангерганса применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически достоверными в том случае, если уровень значимости p не превышал порогового значения 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика островкового трансплантата

Схема выделения островков Лангерганса из донорской поджелудочной железы по модифицированному методу представлена на рис. 1.

Использованная нами модифицированная методика позволила получить из поджелудочной железы донора (n = 3) значительное количество островков разных размеров с сохранением их целостности. Ос-

тровки имели преимущественно округлую форму и ровную поверхность. На поверхности некоторых островков обнаруживались неровности, образованные остатками окружающей экзокринной ткани (рис. 2, а). Окрашивание дитизоном придавало островкам красно-оранжевый цвет (рис. 2, б) и позволило подсчитать их количество, из одной поджелудочной железы человека нам удалось выделить 630 000 ± 30 000 островков.

Наблюдение показало, что островки после 12 часов инкубации сохраняли первоначальные внешние характеристики. Прижизненное окрашивание акридиновым оранжевым и йодистым пропидием продемонстрировало зеленую флуоресценцию островков, подтверждающую их жизнеспособность (рис. 2, в). Одиночные, окрашенные в красный цвет йодистым пропидием, погибшие ацинарные клетки обнаруживались лишь в культуральной среде, окружающей островки. При окрашивании выделенных панкреатических островков витальным красителем было установлено, что 90 ± 3% из них остаются жизнеспособными.

После 12 часов инкубации островков концентрация инсулина в пробах культуральной среды составила 4,4 ± 0,8 мМЕ/л, что свидетельствовало о способности содержавшихся в островках β-клеток к секреции инсулина. После стимуляции глюкозой концентрация инсулина увеличилась до 6,2 ± 0,7 мМЕ/л, то есть на 41% (рис. 2, г). Таким образом, индекс стимуляции составил 1,41 ± 0,01, что указывает на способность β-клеток реагировать на изменение концентрации глюкозы.

Морфологическое исследование

Оценку исходного состояния панкреатической ткани проводили, исследуя поджелудочные железы доноров, имеющих похожие исходные данные (возраст донора: от 49 до 54 лет, вес железы: от 97 до 100 г). Проведенное исследование образцов не выявило выраженных морфологических изменений в состоянии паренхимы, что свидетельствовало о хорошей сохранности органа в консервирующем растворе.

Паренхима железы выглядела сохранной и носила дольчатый характер во всех исследованных образцах. Слабая степень липоматоза обнаруживалась в некоторых дольках экзокринной ткани (рис. 3, а, в). Признаки фиброза не выявлялись и синие коллагеновые волокна четко идентифицировались только в перидуктальной зоне (рис. 3, б, г). Редко в отдельных дольках можно было визуализировать мелкие одиночные очаги панкреатоцитов с признаками дистрофических изменений. Многочисленные дискретные островки Лангерганса обнаруживались рассеянными в паренхиме. Островки характеризовались классической округлой формой, компактной структурой без признаков патологии (рис. 3, а–г).

Иммуногистохимическое окрашивание основных типов островковых клеток (β- и α-клеток) демонстрировало иммунопозитивный сигнал к инсулину и глюкагону во всех исследуемых образцах (рис. 3, д, е). Коричневые гранулы преципитата в обилии заполняли инсулинпозитивные β-клетки, составляющие основную клеточную массу островка (рис. 3, д). Менее

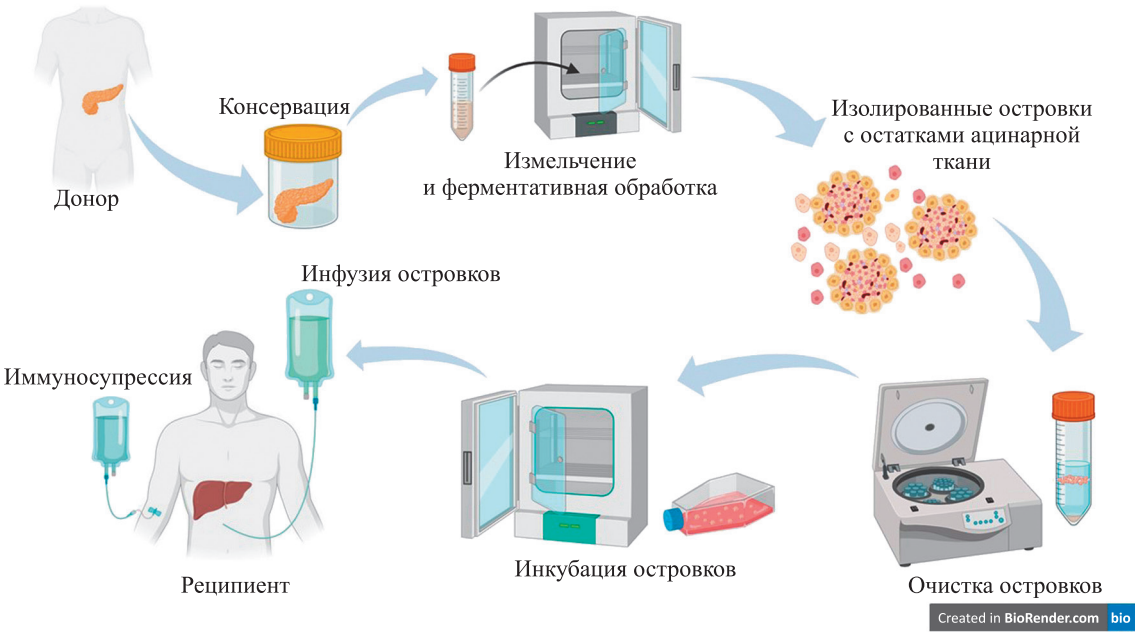


Рис. 1. Схема выделения островков Лангерганса из поджелудочной железы посмертного донора

Fig. 1. Schematic representation of the isolation of pancreatic islets from the pancreas of a deceased donor

многочисленные глюкагонпозитивные α-клетки были мозаично разбросаны в островке (рис. 3, е).

Описанные результаты свидетельствуют о структурной сохранности островкового аппарата исследованных поджелудочных желез и потенциальной возможности получения жизнеспособных и функционально активных островков.

Оценку эффективности выхода островков из поджелудочной железы в процессе ферментативной обработки дополняли морфологическим исследованием переваренной панкреатической ткани. Показана дезагрегация ткани в дольках железы с отсутствием или минимальным содержанием островков в дольках (рис. 4).

Модификацию традиционной методики проводили с целью оптимизации методических приемов, которые способствуют повышению выхода островков Лангерганса при сохранении их морфофункционального состояния. Так, важно было минимизировать неблагоприятное воздействие отдельных этапов обработки поджелудочной железы [25], чтобы по возможности избежать структурного повреждения и потери жизнеспособности островков во время выделения. Введение раствора фермента в панкреатическую ткань проводили интрапаренхиматозно, а не интрадуктально, что сокращало период ишемии и в значительной степени ускоряло и облегчало процедуру растягивания поджелудочной железы. Определенные навыки инъекционного введения в паренхиму поджелудочной железы раствора фермента позволяют достигать равномерного его распределения в ткани. Учитывая, что некоторые характеристики реагентов для градиентного центрифугирования по плотности, как гипертоничность, высокая вязкость,

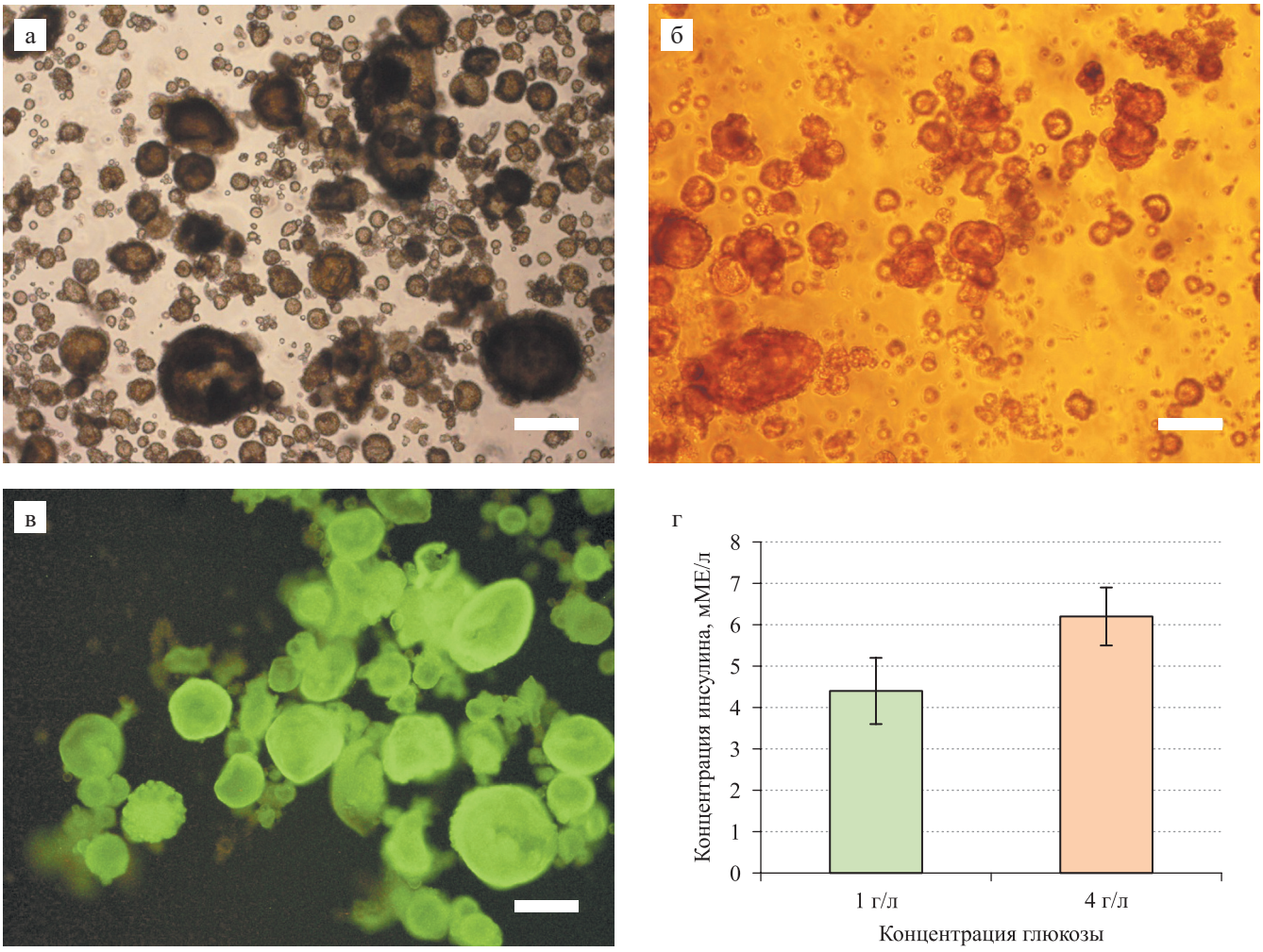


Рис. 2. Свежевыделенные островки Лангерганса человека: а – фазово-контрастная микроскопия без окрашивания; б – окрашивание дитизоном; в – островки, инкубированные 12 часов, флуоресцентное окрашивание акридиновым оранжевым и йодистым пропидием; г – сравнительный анализ секреции инсулина островками до и после стимуляции глюкозой. Время инкубации островков *in vitro* 12 часов. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 2. Freshly isolated human pancreatic islets: a – phase-contrast microscopy without staining; б – dithizone staining; в – islets incubated for 12 hours, assessed by fluorescent staining with acridine orange and propidium iodide; г – comparative analysis of insulin secretion by islets before and after glucose stimulation. Incubation time: 12 hours. Scale bar: 100 μm

возможное содержание эндотоксинов, могут негативно сказываться на морфофункциональном состоянии островков [26], мы отказались от их очистки в градиенте плотности, заменив его на полную ростовую среду и солевой раствор Хенкса при установленных режимах центрифугирования. Подобранный режим центрифугирования представляется равноценным и продуктивным вследствие реальной и значимой

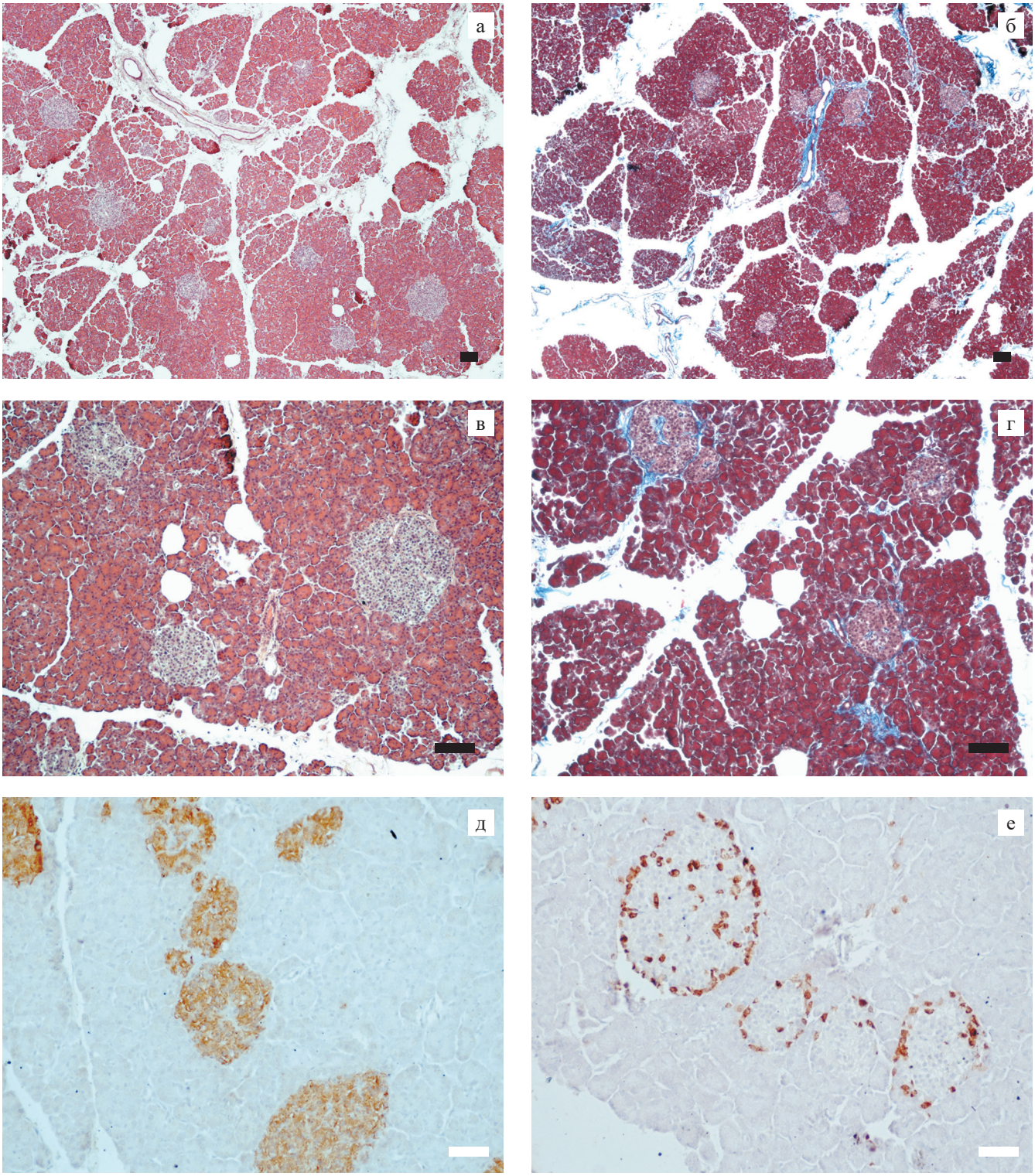


Рис. 3. Поджелудочная железа донора: а, в – окрашивание гематоксилином и эозином; б, г – окрашивание по методу Массона; д – иммуногистохимическое окрашивание на инсулин; е – иммуногистохимическое окрашивание на глюкагон. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 3. Donor pancreas: a, в – H&E staining; б, г – Masson's trichrome staining; д – Immunohistochemical staining for insulin; e – Immunohistochemical staining for glucagon. Scale bar: 100 μm

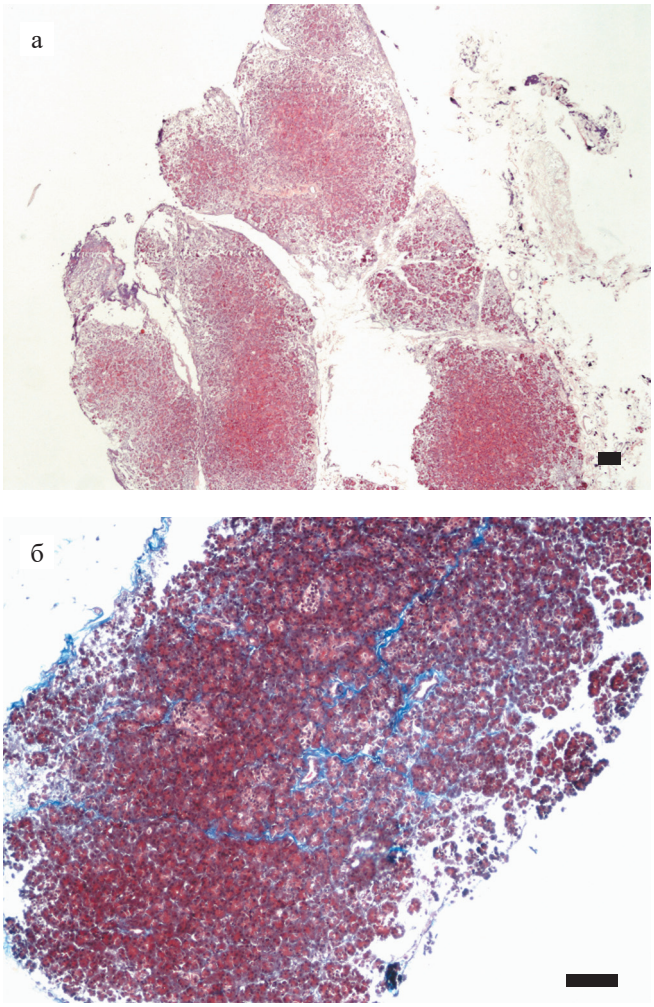


Рис. 4. Панкреатическая ткань после ферментативной обработки: а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – окрашивание по методу Массона. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 4. Pancreatic tissue after enzymatic digestion: a – H&E staining; б – Masson's trichrome staining. Scale bar: 100 μm

клеточно-тканевой селекции. Мы полагаем, что исключение нежелательного воздействия градиента плотности и дополнительной отмывки островков благоприятно сказывается на их жизнеспособности.

Наши результаты оказались сопоставимы с данными аналогичных работ, посвященных выделению островков Лангерганса с использованием перфузионной системы Рикорди и градиента плотности на стадии очистки [5, 14]. Так, в мировой практике необходимыми критериями качества для островкового продукта являются количество более 5000 островкового эквивалента на 1 кг массы тела реципиента с жизнеспособностью не менее 70% и индексом стимуляции больше 1 [14]. Полученные по модифицированной методике островковые трансплантаты соответствовали установленным требованиям – имели достаточное количество с подтвержденной идентичностью, высокую жизнеспособность и достаточный уровень функциональной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате оптимизации методических приемов апробирован модифицированный способ обработки поджелудочной железы посмертного донора, позволяющий выделять значительное количество жизнеспособных и функциональных островков Лангерганса. Количество выделенных островков составило 630 000 ± 30 000 с жизнеспособностью 90 ± 3% и индексом стимуляции 1,41 ± 0,01, что свидетельствует о высоком качестве выделенного биоматериала и способности β-клеток реагировать на изменение содержания глюкозы. Характеристики островкового трансплантата позволяют использовать полученный клеточный материал для трансплантации пациентам с СД I.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Piemonti L.* Islet Transplantation. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E et al. editors. *Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.* 2025; 2000.
2. *Gruessner AC, Gruessner RWG.* The 2022 International Pancreas Transplant Registry Report – A Review. *Transplant Proc.* 2022; 54 (7): 1918–1943. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.03.059.
3. *Chetboun M, Drumez E, Ballou C, Maanaoui M, Payne E, Barton F et al.* Association between primary graft function and 5-year outcomes of islet allogeneic transplantation in type 1 diabetes: A retrospective, multicentre, observational cohort study in 1210 patients from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11: 391–401. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00082-7.
4. *Hering BJ, Ballou CM, Bellin MD, Payne EH, Kandeel F, Witkowski P et al.* Factors associated with favourable 5 year outcomes in islet transplant alone recipients with type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia in the Collaborative Islet Transplant Registry. *Diabetologia*. 2023; 66: 163–173. doi: 10.1007/s00125-022-05804-4.
5. *Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C.* Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13 (5): 268–277. doi: 10.1038/nrendo.2016.178.
6. *Berney T, Andres A, Bellin MD, de Koning EJP, Johnson PRV, Kay TWH et al.* International Islet Transplant Centers. A Worldwide Survey of Activities and Practices in Clinical Islet of Langerhans Transplantation. *Transpl Int.* 2022; 35: 10507. doi: 10.3389/ti.2022.10507.
7. *Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K, Hefler J, Lam A, Dajani K et al.* Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10: 519–532. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00114-0.

8. *Reid L, Baxter F, Forbes S.* Effects of islet transplantation on microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2021; 38 (7): e14570. doi: 10.1111/dme.14570.
9. *Alhaidar M, Soliven B, Liao C, Rubeiz H, Ogledzinski M, Witkowski P et al.* Long-term effects of pancreatic islet transplantation on polyneuropathy in patients with brittle diabetes: A single-center experience. *Muscle Nerve.* 2023; 68 (3): 329–333. doi: 10.1002/mus.27930.
10. *Maanaoui M, Lenain R, Foucher Y, Buron F, Blancho G, Antoine C et al.* Islet-after-kidney transplantation versus kidney alone in kidney transplant recipients with type 1 diabetes (KAIAK): a population-based target trial emulation in France. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024; 12 (10): 716–724. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00241-9.
11. *Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL et al.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000; 343 (4): 230–238. doi: 10.1056/NEJM200007273430401.
12. *Wei L.* Isolation and Purification of Human Pancreatic Islets. In: Moore A., Wang P. (eds.). Type-1 Diabetes. *Methods in Molecular Biology*. 2023; 2592. Humana, New York, NY. doi: 10.1007/978-1-0716-2807-2_16.
13. *Langlois A, Pinget M, Kessler L, Bouzakri K.* Islet Transplantation: Current Limitations and Challenges for Successful Outcomes. *Cells.* 2024; 13 (21): 1783. doi: 10.3390/cells13211783.
14. *Ricordi C, Goldstein JS, Balamurugan AN, Szot GL, Kin T, Liu C et al.* National Institutes of Health-Sponsored Clinical Islet Transplantation Consortium Phase 3 Trial: Manufacture of a Complex Cellular Product at Eight Processing Facilities. *Diabetes.* 2016; 65 (11): 3418–3428. doi: 10.2337/db16-0234.
15. *Mohammadi Ayenehdeh J, Niknam B, Hashemi SM, Rahavi H, Rezaei N, Soleimani M et al.* Introducing a New Experimental Islet Transplantation Model using Biomimetic Hydrogel and a Simple High Yield Islet Isolation Technique. *Iran Biomed J.* 2017; 21 (4): 218–227. doi: 10.18869/acadpub.ibj.21.4.218.
16. *Zongyi Y, Funian Z, Hao L, Ying C, Jialin Z, Baifeng L.* A rapid, efficient, and economic device and method for the isolation and purification of mouse islet cells. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0171618. doi: 10.1371/journal.pone.0171618.
17. *Kwak K, Park JK, Shim J, Ko N, Kim HJ, Lee Y et al.* Comparison of islet isolation result and clinical applicability according to GMP-grade collagenase enzyme blend in adult porcine islet isolation and culture. *Xenotransplantation.* 2021; 28 (4): e12703. doi: 10.1111/xen.12703.
18. Патент на изобретение RU 2853008 C1, 17.12.2025 (заявка № 2025118364 от 03.07.2025). Способ выделения островков Лангерганса из поджелудочной железы для регенеративной медицины и тканевой инженерии. Басок Ю.Б., Пономарева А.С., Баранова Н.В., Севастьянов В.И., Готье С.В. Заявитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Patent for invention RU 2853008 C1, 17.12.2025 (application no. 2025118364 dated 03.07.2025). Method for isolating islets of Langerhans from the pancreas for regenerative medicine and tissue engineering. Basok Yu.B., Ponomareva A.S., Baranova N.V., Sevastyanov V.I., Gautier S.V. Applicant: Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
19. *Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Belova AD, Kirsanova LA, Nikolskaya AO et al.* A Tissue-Engineered Construct Based on a Decellularized Scaffold and the Islets of Langerhans: A Streptozotocin-Induced Diabetic Model. *Life (Basel).* 2024; 14 (11): 1505. doi: 10.3390/life14111505.
20. *Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Kirsanova LA, Basok YuB, Nemets EA et al.* Decellularization of Human Pancreatic Fragments with Pronounced Signs of Structural Changes. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 119. doi: 10.3390/ijms24010119.28.
21. *Ponomareva AS, Kirsanova LA, Baranova NV, Bubentsova GN, Miloserdov IA, Volkova EA, Sevastianov VI.* A technique for separating viable islets of Langerhans from a fragment of human pancreatic tail. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (4): 76–82. (English). doi: 10.15825/1995-1191-2018-4-76-82.
22. *Баранова НВ, Кирсанова ЛА, Пономарева АС, Немец ЕА, Басок ЮБ, Бубенцова ГН и др.* Сравнительный анализ секреторной способности островков Лангерганса, культивированных с биополимерным микрогетерогенным коллагенсодержащим гидрогелем и тканеспецифическим матриксом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (4): 45–53. *Baranova NV, Kirsanova LA, Ponomareva AS, Nemets EA, Basok YB, Bubentsova GN et al.* Comparative analysis of the secretory capacity of islets of langerhans cultured with biopolymer-based collagen-containing hydrogel and tissue-specific matrix. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (4): 45–53. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-45-53.
23. *Ricordi C, Hering BJ, Shapiro AM.* Beta-cell transplantation for diabetes therapy. *Lancet.* 2008; 372 (9632): 27–28. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60984-8.
24. *Matsumoto S, Noguchi H, Yonekawa Y, Okitsu T, Iwanaga Y, Liu X et al.* Pancreatic islet transplantation for treating diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2006; 6 (1): 23–37. doi: 10.1517/14712598.6.1.23.
25. *Sevastianov VI, Basok YB.* Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products; Cambridge Scholars Publishing: Newcastle upon Tyne, UK. 2023; 212–230.
26. *Min T, Yi L, Chao Z, Haitao Z, Wei W, Liang Y et al.* Superiority of visipaque (iodixanol)-controlled density gradient over Ficoll-400 in adult porcine islet purification. *Transplant Proc.* 2010; 42 (5): 1825–1829. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.01.068.

Статья поступила в редакцию 22.01.2026 г.
The article was submitted to the journal on 22.01.2026

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-206-211

ТЕХНОЛОГИЯ УДАЛЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА ИЗ РОГОВИЧНЫХ ЛЕНТИКУЛ ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ

А.А. Долбилкин[1, 2], А.Г. Щуко[1–3], Т.Н. Юрьева[1–3], Ю.В. Курсакова[1], О.В. Писаревская[1], И.А. Шурыгина[4]

[1] Иркутский филиал ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Российская федерация

[3] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Российская федерация

[4] ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» Минобрнауки, Иркутск, Российская федерация

В статье рассматриваются методы снижения частоты отторжения пересаженных тканей роговицы и поиск альтернатив полнослойным трансплантатам роговицы. Цель исследования заключается в разработке технологии удаления клеточного материала из роговичных лентикул человека, полученных в ходе рефракционных операций, для использования в качестве биоматериала при кератопластике. Предложена процедура децеллюляризации, в ходе которой лентикулы погружаются в 1% водный раствор лаурилсульфата натрия (SLS) на сутки, после чего очищаются от детергента с использованием забуференного раствора 0,9% NaCl в течение 5 дней. Эффективность децеллюляризации оценивалась по отсутствию генетического материала, определяемого методами окраски по Hoechst и гематоксилином с эозином. Проведен гистологический анализ биоматериала после консервации на различных сроках хранения, что подтвердило отсутствие биодеградации бесклеточных лентикул, которые оставались стерильными не менее 12 недель. Экспериментальное сравнительное исследование на кроликах продемонстрировало эффективность и безопасность предложенного метода.

Ключевые слова: кератопластика, роговичная лентикула, кролик, эксперимент, гистология.

Для корреспонденции: Долбилкин Александр Александрович. Адрес: 664033, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337. Тел. (3952) 56-41-82. E-mail: fair.nous@gmail.com, nauka@mntk.irkutsk.ru

Corresponding author: Aleksandr Dolbilkin. Address: 337, Lermontova str., Irkutsk, 664033, Russian Federation. Phone: (3952) 56-41-82. E-mail: fair.nous@gmail.com; nauka@mntk.irkutsk.ru

TECHNIQUE FOR DECELLULARIZATION OF CORNEAL LENTICULES FOR SUBSEQUENT KERATOPLASTY

A.A. Dolbilkin[1, 2], A.G. Shchuko[1–3], T.N. Iureva[1–3], Yu.V. Kursakova[1], O.V. Pisarevskaya[1], I.A. Shurygina[4]

[1] Irkutsk Branch of Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk, Russian Federation
[2] Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation
[3] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation
[4] Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

This article addresses strategies for reducing corneal graft rejection and explores alternatives to full-thickness corneal transplantation. The objective of the study is to develop a technique for removing cellular material from human corneal lenticules obtained during refractive surgery for use as a biomaterial in keratoplasty. A decellularization procedure was developed in which lenticules were immersed in a 1% aqueous solution of sodium lauryl sulfate for 24 hours, followed by detergent removal using a buffered 0.9% NaCl solution for 5 days. Decellularization effectiveness was confirmed by the absence of genetic material using Hoechst staining and hematoxylin & eosin staining. Histological analysis of the biomaterial after preservation for various periods demonstrated no signs of biodegradation of the acellular lenticules, which remained sterile for at least 12 weeks. A comparative experimental study in rabbits demonstrated the efficacy and safety of the proposed technique.

Keywords: keratoplasty, corneal lenticule, rabbit, experiment, histology.

ВВЕДЕНИЕ

Спрос на донорские ткани роговицы остается высоким, что служит причиной исследования способов снижения частоты отторжения пересаженных тканей роговицы и поиска альтернатив полнослойным трансплантатам [1, 2]. Целью нашего исследования является разработка технологии удаления клеточного материала из роговичных лентикул человека, полученных в ходе рефракционных операций, для последующего применения в качестве биоматериала при кератопластике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Была предложена процедура удаления клеточных элементов из операционного материала: лентикулы, полученные в ходе рефракционных лазерных операций, были погружены в 1% водный раствор лаурилсульфата натрия (англ. sodium lauryl sulfate, SLS) с соблюдением методов асептики и антисептики. Фрагменты стромы роговицы были выдержаны в растворе в течение суток, после чего лентикулы были очищены от SLS путем помещения в стерильную пробирку с забуференным раствором 0,9% NaCl – пятикратно с экспозицией по 24 ч. Все манипуляции с лентикулами осуществлялись в условиях ламинарного бокса второго класса защиты. Поскольку на текущий момент не существует общепринятых стандартов эффективности децеллюляризации, мы опирались на критерий отсутствия следов генетического материала при окраске по Hoechst и окраске гематоксилином и эозином [3].

Необходимая концентрация раствора SLS и период выдержки лентикул были определены в ходе эксперимента. Фрагменты стромы роговицы подвергались удалению клеточного материала в 0,1% растворе с выдержкой 1 сутки (n = 10), в 0,1% растворе с выдержкой 2 суток (n = 10), в 1% растворе с выдержкой 1 сутки (n = 10), в качестве контроля использовались необработанные лентикулы (n = 10). Далее лентикулы были окрашены по Hoechst (Invitrogen, Cat. NH-3570, Lot822389), 1 : 300, инкубировали 10 минут. Промывали в Трис-буфере с твином (pH = 7,6) 2 раза по 5 минут. Заключали в Fluoromount (Diagnostic Biosystems, REF K024, Lot P 939-B). Визуализацию специфического свечения флюорохромных меток проводили на исследовательском микроскопе Nikon Eclipse 80i с приставкой для эпифлюоресценции DIH-M.

С целью исключения возможной биодеградации лентикул после удаления клеток был проведен их гистологический анализ после консервации в стерильных пробирках с забуференным физраствором на различных сроках. Биоматериал хранился в темном помещении при температуре 2–5 °C в течение 7, 16, 21, 42, 70, 86 дней. В контрольной группе (№ 7) исследовались свежие необработанные лентикулы. До проведения гистологического исследования содержимое пробирок было подвергнуто посеву на стерильность, положительных результатов получено не было. Материал (все роговичные лентикулы из флаконов), фиксированный в 10% растворе нейтрального формалина, промывали проточной водой, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин, выполняли серии гистологических срезов с применением окраски гематоксилином и эозином. Препараты изучали под микроско-

пом фирмы Leica DM LB2 при ×50, ×100, ×200, ×400 увеличении с последующим фотографированием на слайдсканере Leica Aperio CS2.

Для оценки эффективности и безопасности предложенной технологии удаления клеточного материала было проведено сравнительное исследование трансплантации бесклеточных (первая группа, n = 10) и необработанных лентикул (вторая группа, n = 10) на животной модели – половозрелых самцах кроликов породы Советская шиншилла. В асептических условиях под внутривенным наркозом лабораторным животным наносилась хирургическая травма: поверхностная кератэктомия диаметром 4,5 мм, глубиной около 150 мкм. Пересадка лентикул осуществлялась согласно описанному нами ранее способу [4]. Животные получали стандартное офтальмологическое антимикробное (с учетом антибиотикорезистентности), противовоспалительное и кератопластическое лечение: трехкратные инстилляции кап. моксифлоксацин 0,5% или тобрамицин 0,3% – 14 дней, дексаметазон 0,1% – 21 день, мазь офлоксацин 0,3% – двукратно – 10 дней. Кролики осматривались ежедневно и поэтапно выводились из эксперимента путем внутривенного введения наркозного препарата (золазепама гидрохлорид + тилетамина гидрохлорид) в передозировке с предварительной фоторегистрацией в сроки на 1, 4 и 8-й неделе. Энуклеированные глазные яблоки подвергались гистологической проводке и исследованию аналогично вышеописанной методике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках опытов по удалению клеток из роговичных стромальных лентикул получены следующие результаты: в необработанной лентикуле (контроль) визуализировалось большое количество ядер кератоцитов, в остальных образцах определялось фоновое свечение и единичные ядерные элементы, что говорит о наличии резидуальных фрагментов нуклеиновых кислот (рис. 1). Среднее значение (Me) количества клеточных ядер в поле зрения в группе с

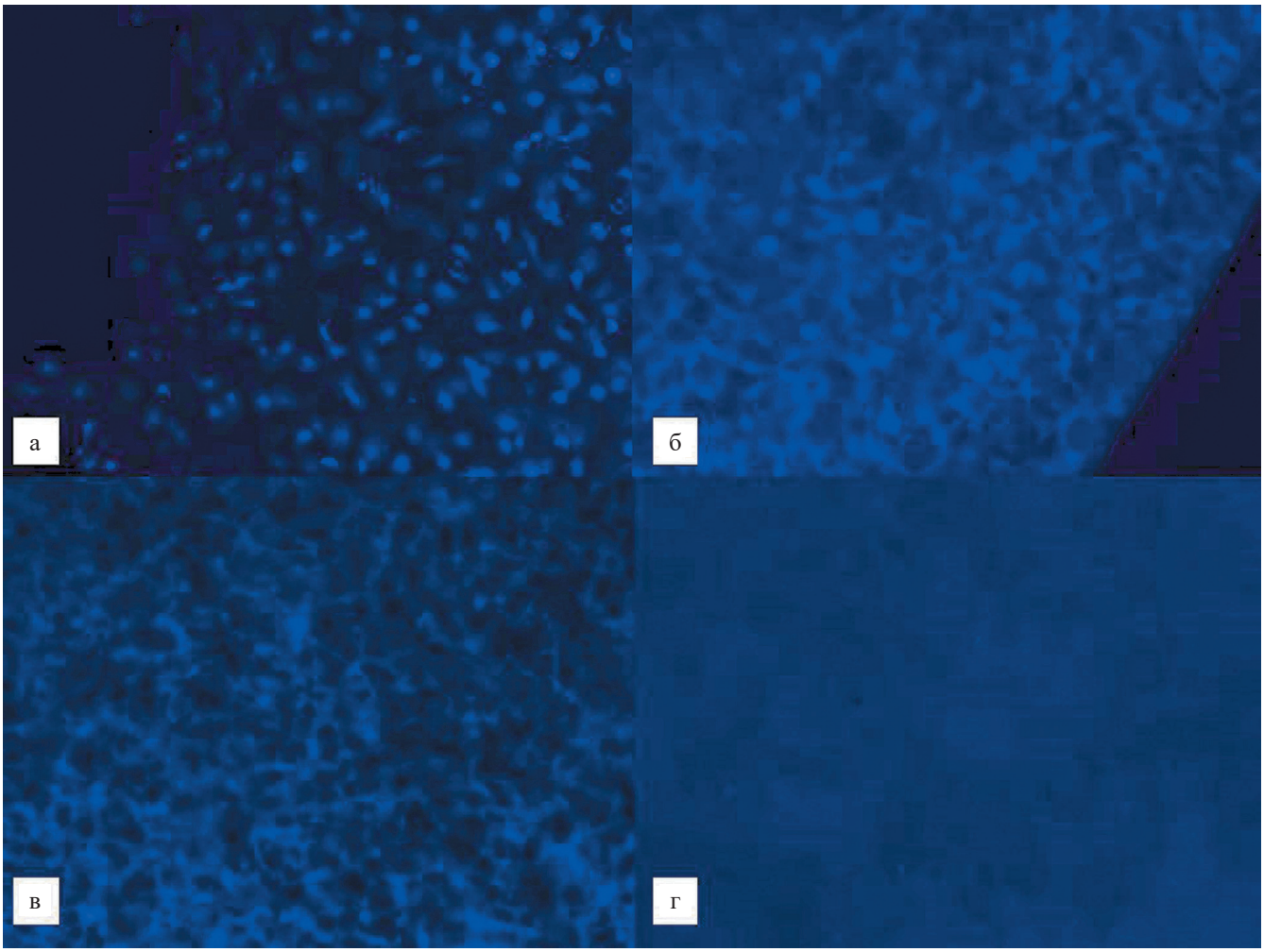


Рис. 1. Фрагменты стромы роговицы. Окраска по Hoechst (×100): а – контроль; б – лентикула с выдержкой 1 сутки в 0,1% р-ре SLS; в – лентикула с выдержкой 2 суток в 0,1% р-ре SLS; г – лентикула с выдержкой 1 сутки в 1% р-ре SLS

Fig. 1. Fragments of the corneal stroma stained with Hoechst dye (×100): a – control; б – lenticule exposed to a 0.1% SLS solution for 1 day; в – lenticule exposed to a 0.1% SLS solution for 2 days; г – lenticule exposed to a 1% SLS solution for 1 day

выдержкой 1 сутки в 0,1% растворе SLS составило 6,5 [6,0; 7,75], в группе с выдержкой 2 суток в 0,1% растворе SLS – 2,5 [2,0; 3,0], в группе с выдержкой 1 сутки в 1% растворе SLS – 1,0 [0,25; 1,0]. Различия между группами были статистически значимыми (U-критерий Манна–Уитни). Таким образом, применение 1% раствора SLS с экспозицией лентикул в течение суток было оптимальным.

При окраске гематоксилином и эозином лентикул, консервированных на различные временные периоды, вне зависимости от давности экспозиции роговичных лентикул в 1% растворе SLS, гистологическая картина стромы отличалась от необработанной ткани отсутствием клеток, равномерной гидротизацией и незначительным разволокнением краев лентикул. Так, образец № 7 был представлен лентикулой стромы роговицы после Fs-лазерного удаления без дополнительного внешнего воздействия. Строма содержала соответствующее норме количество кератоцитов (базофильные тонкие веретеновидные клетки между волокон стромы). Строма с компактной упаковкой волокон и линейно срезанными краями, по сравнению с опытными образцами № 1–6, единичные щелевидные пространства – показатель неравномерного отека (рис. 2). Кроме того, в ней имелись округлые микрополости, иногда с тонкими перемычками, что может соответствовать явлению микрокавитации вследствие Fs-лазерного воздействия. Нельзя исключить, что пребывание лентикул в децеллюляризационном растворе с последующей консервацией в 0,9% растворе NaCl с фосфатным буфером приводит не только к разрушению клеточного

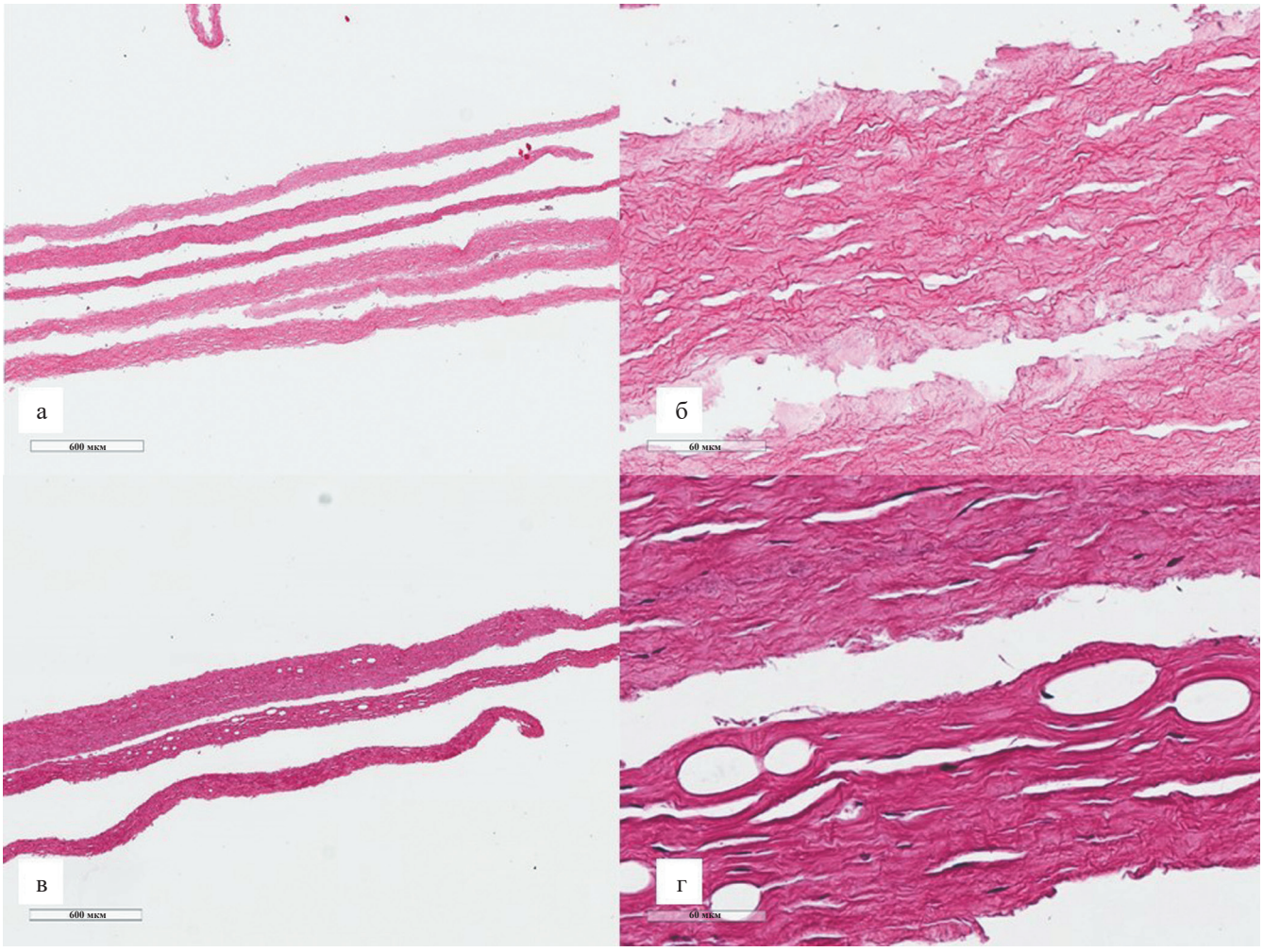


Рис. 2. Микропрепарат децеллюляризированного материала роговицы и интактной лентикулы (гематоксилин–эозин): а, б – лентикулы, подвергнутые удалению клеточного материала, наблюдаются умеренная гидротизация стромы вследствие пребывания в физиологическом растворе, заметны щелевидные пространства и микрополости; в, г – интактные лентикулы, содержащие нормальное количество кератоцитов, компактная строма содержит микрополости с перемычками

Fig. 2. Microslide of decellularized corneal material and intact lenticules (H&E stain): a, б – lenticules subjected to decellularization, showing moderate stromal hydration due to exposure to saline solution, with visible slit-like spaces and microcavities; в, г – intact lenticules containing normal keratocyte density, with compact stroma and microcavities connected by bridges

компонента стромы, но и равномерной гидротизации (отечности) стромы с умеренным разволокнением.

В эксперименте *in vivo* течение раннего послеоперационного периода у кроликов вплоть до 10–14 дней в обеих группах не отличалось и характеризовалось умеренной воспалительной реакцией: ирритацией сосудов эписклеры, серозным отделяемым конъюнктивы, перифокальным отеком роговицы. Роговичные швы оставались состоятельными, трансплантаты были адаптированы к поверхности роговицы реципиента. Однако с 10–14 дней наблюдения у кроликов из II группы наблюдалось усиление воспаления: увеличение площади отека роговицы, васкуляризация, обильное смешанное отделяемое конъюнктивы, иритация сосудов радужки, клеточная взвесь в передней камере. Противовоспалительное лечение было дополнено инстилляциями раствора бетадина, при этом посевы с роговицы были стерильными. В период с 30-го по 60-й дни у данной группы животных формировалось васкуляризированное помутнение роговицы, наблюдались обширные передние синехии. Данные световой микроскопии свидетельствовали о расплавлении ксенотрансплантата, выраженной инфильтрации зоны имплантации воспалительными клетками (лимфоцитами, эозинофилами), что характерно для болезни трансплантата [5–6]. В то же время течение послеоперационного периода у животных из I группы оставалось благоприятным на протяжении всего эксперимента: трансплантаты оставались прозрачными, к 8-й неделе отек роговицы уменьшился, поверхность роговицы была полностью покрыта эпителием, ранее бесклеточная строма человеческих лентикул была рецеллюляризирована клетками реципиента (рис. 3).

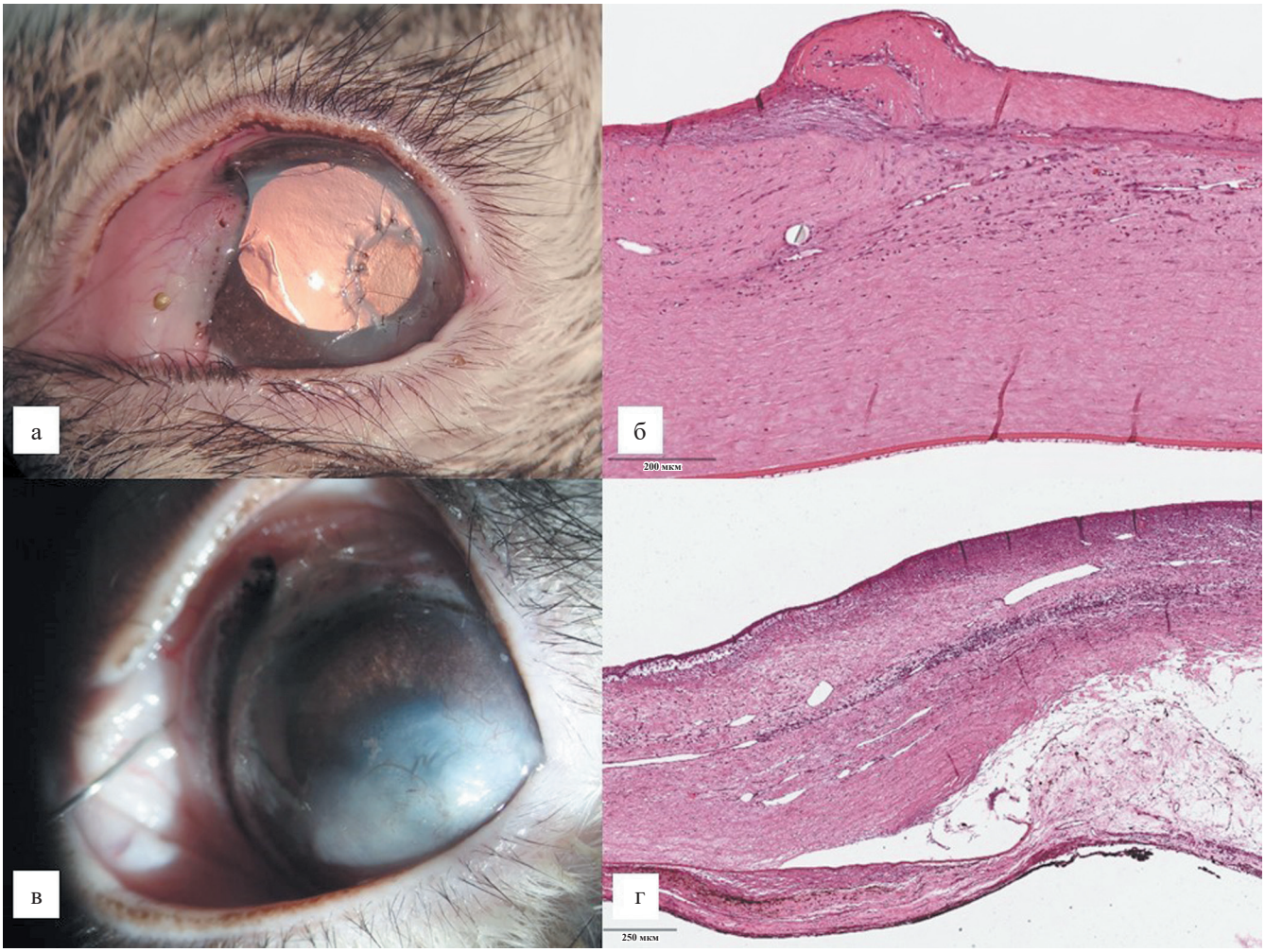


Рис. 3. Клинико-патологическая корреляция течения послеоперационного периода: а – фото переднего отрезка кролика из I группы, срок наблюдения – 8 недель; б – микропрепарат роговицы животного из I группы, окраска гематоксилином и эозином; в – фото переднего отрезка кролика из II группы, срок наблюдения – 8 недель; г – микропрепарат роговицы животного из II группы, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3. Clinical and pathological correlation during the postoperative period: a – photo of the anterior segment of a Group I rabbit, 8-week observation; б – corneal micropreparation from a Group I rabbit, H&E stain; в – photo of the anterior segment of a Group II rabbit, 8-week observation; г – corneal micropreparation from a Group II rabbit, H&E stain

ВЫВОДЫ

Разработанная технология удаления клеточного материала из роговичных лентикул человека, полученных в ходе рефракционных операций, обеспечивает необходимый и достаточный уровень децеллюляризации, что подтверждено сравнительным экспериментом с пересадкой децеллюляризированных и интактных человеческих лентикул кроликам. Процедура децеллюляризации роговичных лентикул является технологически несложной, что позволяет оперативно осуществлять заготовку операционного материала непосредственно в медицинской организации и консервировать его по крайней мере до 3 месяцев без рисков деградации биоматериала, что в свою очередь позволяет сохранять запас материала для тектонической кератопластики в ургентных случаях.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Zhong W, Montana M, Santosa SM, Isjwara ID, Huang YH, Han KY et al.* Angiogenesis and lymphangiogenesis in corneal transplantation – A review. *Surv Ophthalmol*. 2018; 63 (4): 453–479. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.12.008.
2. *Mandal S, Maharana PK, Kaweri L, Asif MI, Nagpal R, Sharma N.* Management and prevention of corneal graft rejection. *Indian J Ophthalmol*. 2023; 71 (9): 3149–3159. doi: 10.4103/IJO.IJO_228_23.
3. *Исаева ЕВ, Бекетов ЕЕ, Аргучинская НВ, Иванов СА, Шегай ПВ, Каприн АД*. Децеллюляризованный внеклеточный матрикс для тканевой инженерии (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2022; 14 (3): 57–69. *Isaeva EV, Beketov EE, Arguchinskaya NV, Ivanov SA, Shegay PV, Kaprin AD.* Decellularized Extracellular Matrix for Tissue Engineering (Review). *Modern technologies in medicine*. 2022; 14 (3): 57–69. doi: 10.17691/stm2022.14.3.07.
4. *Долбилкин АА, Юрьева ТН, Лозовская ЕА, Никифоров СБ*. Тектоническая кератопластика с применением децеллюляризированных стромальных лентикул при тканевых дефектах роговицы: предварительные результаты. *Офтальмохирургия.* 2025; 1 (143): 6–17. *Dolbilkin AA, Iureva TN, Lozovskaya EA, Nikiforov SB.* Tectonic keratoplasty using decellularized stromal lenticules in corneal tissue defects: preliminary results. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2025; 1 (143): 6–17. doi: 10.25276/0235-4160-2025-1-6-17.
5. *Carreno-Galeano JT, Dohlman TH, Kim S, Yin J, Dana R*. A Review of Ocular Graft-versus-Host Disease: Pathophysiology, Clinical Presentation and Management. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021; 29 (6): 1190–1199. doi: 10.1080/09273948.2021.1939390.
6. *Maharana PK, Mandal S, Kaweri L, Sahay P, Lata S, Asif MI et al.* Immunopathogenesis of corneal graft rejection. *Indian J Ophthalmol*. 2023; 71 (5): 1733–1738. doi: 10.4103/IJO.IJO_2866_22.

Статья поступила в редакцию 14.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 14.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-212-226

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА

Ю.М. Целоусова[1], Л.А. Луговая[1], Д.М. Кучин[3], Е.А. Васильчикова[1], П.С. Ермакова[1], А.В. Кашина[1], В.Е. Загайнов[1, 2]

[1] ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация
[2] ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Российская Федерация
[3] ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Российская Федерация

Современные медицинские исследования идентифицируют сахарный диабет (СД) 1-го типа как одну из наиболее актуальных проблем глобального здравоохранения в связи с устойчивой тенденцией к росту заболеваемости – до 500 000 новых случаев в год. Существующие на данный момент подходы к лечению не могут обеспечить оптимальный уровень гликемии, так как направлены в основном на компенсацию дефицита эндогенного инсулина, что может приводить к значительному снижению качества жизни пациентов. В течение долгого времени ведется поиск метода лечения, позволяющего быстро, безопасно и надежно вылечить СД 1-го типа. Учитывая нехватку данных, необходимых для полного понимания причины развития аутоиммунной реакции, лежащей в основе данного заболевания, современная наука не может предложить этиотропного лечения, приводящего к полному выздоровлению. Существует большое количество разработок, воздействующих на различные патогенетические механизмы СД 1-го типа и направленных на поддержание оптимального уровня метаболизма глюкозы. Их цель – это профилактика, замедление прогрессирования заболевания (отсрочка клинической стадии), а также облегчение контроля гликемии у пациентов с СД 1-го типа. Несмотря на значительный прогресс в разработке новых терапевтических стратегий при СД 1-го типа, ни один из инновационных подходов пока не достиг стадии широкого внедрения в клиническую практику. Основными лимитирующими факторами являются продолжительные сроки, необходимые для проведения полного цикла клинических испытаний, а также необходимость устранения выявляемых в процессе исследований ограничений. В обзоре представлены основные современные подходы к лечению СД 1-го типа, а также включены данные клинических исследований наиболее известных разработок в инсулинотерапии, иммунотерапии и клеточной терапии СД 1-го типа. Проанализированы основные преимущества и недостатки с практической и экономической точек зрения. Подходы, описанные в обзоре, демонстрируют наибольшую эффективность и с большой вероятностью могут быть использованы для лечения в ближайшем будущем.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, поджелудочная железа, иммунотерапия, клеточная терапия, инсулинотерапия.

EMERGING THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TYPE 1 DIABETES

Yu.M. Tselousova[1], L.A. Lugovaya[1], D.M. Kuchin[3], E.A. Vasilchikova[1], P.S. Ermakova[1], A.V. Kashina[1], V.E. Zagainov[1, 2]

[1] Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russian Federation
[2] Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhniy Novgorod, Russian Federation
[3] Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Modern medical research identifies type 1 diabetes mellitus (T1D) as one of the most pressing global health challenges, with the incidence steadily increasing by up to 500,000 new cases annually. Current treatment approaches

Для корреспонденции: Целоусова Юлия Максимовна. Адрес: 603087, Нижний Новгород, ул. Богдановича, д. 8. Тел. (910) 099-18-25. E-mail: Tselousova.Julia@yandex.ru

Corresponding author: Yulia Tselousova. Address: 8, Bogdanovicha str., Nizhny Novgorod, 603087, Russian Federation. Phone: 8 (910) 099-18-25. E-mail: Tselousova.Julia@yandex.ru

do not provide optimal glycemic control, as they are mainly aimed at compensating for endogenous insulin deficiency, which can significantly compromise patients' quality of life. For a long time, researchers have sought a treatment strategy capable of achieving a rapid, safe, and reliable cure for T1D. Yet, due to the insufficient understanding of the mechanisms driving the autoimmune response underlying this condition, modern medicine has not been able to develop an etiotropic therapy that could ensure complete recovery. A wide range of therapeutic developments targeting different pathogenetic mechanisms of T1D are currently underway, all aimed at supporting optimal glucose metabolism. Their objectives include preventing or slowing disease progression (delaying the onset of the clinical stage) and facilitating glycemic control in affected patients. Despite substantial progress, none of these innovative strategies has yet reached widespread clinical application. The primary obstacles remain the lengthy timelines required to complete full cycles of clinical trials and the need to address limitations revealed during the research process. This review presents the leading modern approaches to T1DM therapy, with a focus on insulin therapy, immunotherapy, and cell-based strategies. Clinical trial data are analyzed, highlighting both advantages and limitations from practical and economic perspectives. The approaches discussed represent the most promising avenues and are expected to play a central role in future treatment of T1DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, pancreas, immunotherapy, cell therapy, insulin therapy.

ВВЕДЕНИЕ

СД 1-го типа – это полиэтиологичное мультифакториальное заболевание, основным звеном патогенеза которого является аутоиммунная реакция, обусловленная генетической мутацией в сочетании с комбинацией различных факторов внешней среды. В результате иммунной агрессии происходит гибель β-клеток и развитие абсолютной инсулиновой недостаточности. СД 1-го типа относится к категории социально-значимых заболеваний, при этом заболеваемость стремительно растет с каждым годом. По состоянию на 2023 год в России, по данным Федерального регистра сахарного диабета, число пациентов с СД 1-го типа составило 277,1 (5,58% от общего числа больных СД) тыс. человек [1].

В настоящее время в клинической практике широко применяется классический метод заместительной терапии СД 1-го типа – инсулинотерапия. Использование современных препаратов в сочетании с помповой инсулинотерапией, применением систем непрерывного мониторинга глюкозы, а также систем закрытой петли позволяют достичь хороших показателей контроля гликемии. Однако данный подход часто демонстрирует низкую эффективность ввиду высокой ресурсоемкости, требующей значительных временных затрат, концентрации внимания и клинического опыта для достижения целевых терапевтических показателей. Традиционная терапия существенно ограничивает качество жизни пациентов, внося определенные ограничения в питании и физической активности. Применение инъекционного формата введения в сочетании со сложной фармакокинетикой инсулиновых препаратов приводит к неудовлетворительному гликемическому контролю, что проявляется в высокой частоте развития тяжелых гипогликемических состояний. Кроме того, наблюдается высокий процент прогрессирования поздних осложнений, ассоциированных с хронической гипергликемией, таких как диабетическая нейропатия (41,3%), диабетическая ретинопатия (28,9%), диабетическая нефропатия (22,8%) [2].

В течение последних десятилетий было предпринято множество попыток решить существующие проблемы инсулинотерапии с помощью трансплантационных технологий. Применяются и совершенствуются такие подходы, как изолированная и сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки, ксено-, алло- и аутотрансплантация островковых клеток. Однако низкая эффективность, частые осложнения, а также необходимость проведения иммуносупрессии делают оправданным применение данных методов только в тяжелых клинических случаях. Современные тенденции направлены на совершенствование уже существующих подходов, а главная цель разработки новых методов терапии СД 1-го типа – это профилактика развития заболевания и прогрессирования его поздних осложнений.

Вклад генетических факторов в развитие заболевания, а также точный механизм аутоиммунного ответа остаются недостаточно изученными. В настоящий момент существует большое количество разработок, использующих современные технологии для воздействия на различные звенья патогенетической цепи. Ряд этих подходов уже демонстрирует убедительные результаты в рамках клинических исследований, что позволяет прогнозировать не только существенное улучшение контроля заболевания, но и потенциальное достижение длительной клинической ремиссии у пациентов с СД 1-го типа.

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Инсулинотерапия в настоящий момент является золотым стандартом лечения больных с СД 1-го типа. Классическая схема терапии включает в себя ежедневные инъекции базального инсулина, а также дополнительные болюсы короткого инсулина перед приемами пищи. В данном обзоре рассматриваются современные подходы к решению различных про-

блем инсулинотерапии, которые ложатся в основу создания инсулинов нового поколения.

Скорость активации и продолжительность действия

Использование болюсных инсулинов перед приемом пищи требует соблюдения определенной паузы. Современные аналоги инсулина ультракороткого действия, существующие в гексамерной конформации, характеризуются отсроченным началом фармакологического эффекта (5–15 минут), что создает ограничения в клиническом применении и может способствовать развитию постпрандиальной гипергликемии у пациентов с СД 1-го типа. В связи с этим разрабатываются сверхбыстрые инсулины короткого действия, представляющие собой более короткие молекулы, что сокращает время активации до минимальных значений. Метаболические эффекты такого препарата наиболее приближены к действию эндогенного инсулина. Перспективным представителем этого класса является сверхбыстрый инсулин AT247 (Arecor Therapeutics plc, Великобритания), продемонстрировавший в ходе первой фазы клинических исследований [3] улучшение гликемического контроля за счет ускоренной абсорбции (начало действия в диапазоне 1–10 минут) и оптимизированного фармакокинетико-фармакодинамического профиля в сравнении с традиционными аналогами короткого действия, такими как инсулин аспарт.

Современные тенденции развития базальных инсулинов направлены на разработку и использование препаратов, которые требуют введения только 1 раз в неделю. Длительный период активности объясняется прочной связью с альбуминами крови. Такой инсулин значительно удобнее для пациентов, а также обеспечивает более стабильный уровень глюкозы, так как не имеет выраженного пика активности. Ярким примером является инсулин Icodec (Novo Nordisk, Дания), одобренный к применению в Канаде. Его пролонгированные фармакокинетические характеристики обусловлены структурной модификацией молекулы, включающей замену трех аминокислотных остатков, что увеличивает период полувыведения до 196 часов [4]. Клинические исследования подтверждают его терапевтическую эквивалентность инсулину деглудек, однако отмечается повышенная частота гипогликемических событий, требующих коррекции дозировок [5]. Готовится к внедрению в клиническую практику еще один еженедельный базальный инсулин Efsitora (Eli Lilly, США), демонстрирующий в клинических испытаниях снижение частоты ночных гипогликемических эпизодов, что также сопровождалось снижением потребности в коротком инсулине в сравнении с инсулином деглудек [6].

Глюкозочувствительные инсулины

Пациенты с СД 1-го типа сталкиваются с необходимостью не только соблюдения временных интервалов между инъекциями инсулина и приемами пищи, но и коррекции терапии в соответствии с планируемой физической активностью, способной индуцировать гипогликемические состояния. Решению этих клинических задач способствует разработка глюкозочувствительных «умных» инсулинов, активирующихся исключительно при гипергликемии и прекращающих фармакологическую активность при достижении физиологических концентраций глюкозы. Данная особенность позволяет максимально приблизить ожидаемый терапевтический эффект к физиологическому механизму регулирования уровня глюкозы в крови. Использование таких препаратов позволяет оптимизировать гликемический контроль при минимизации гипогликемического риска.

Перспективной разработкой в данной области представляется пероральная форма глюкозочувствительного инсулина, исключающая риски, ассоциированные с инъекционным введением. Препарат обладает глюкозозависимой активностью, минимизируя вероятность развития гипогликемии. Препарат представляет собой комплекс с соединением серебра и полимерным покрытием из хитозана и глюкозы. Структурная организация комплекса обеспечивает защиту инсулина от деградации в кислой среде желудка, сохраняя биоактивность молекулы при переходе в щелочные условия двенадцатиперстной кишки [7]. После абсорбции в тонком кишечнике инсулин аккумулируется в гепатоцитах, формируя депонированный резервуар. При гипергликемии ферментативное разрушение комплекса в печени инициирует контролируемое высвобождение инсулина в системный кровоток, обеспечивая дозозависимый эффект без риска гипогликемии.

Альтернативная технологическая платформа основана на формировании конъюгата инсулина с амфифильным полимером, модуляция поверхностного заряда которого обеспечивает глюкозочувствительное высвобождение. Перорально вводимые мицеллярные структуры эффективно всасываются в желудочно-кишечном тракте, транспортируясь через воротную вену в печень, где формируют депо [8]. Быстрая активизация инсулина при повышении глюкозы в крови наиболее приближена к физиологическому синтезу инсулина поджелудочной железой. Препарат находится на этапе подготовки к клиническим испытаниям, демонстрируя в доклинических исследованиях на моделях животных стабильный 24-часовой контроль гликемии при сохранении высокого профиля безопасности.

Помповая инсулинотерапия

Пациенты с СД 1-го типа – чаще всего дети или молодые люди, ведущие активный образ жизни, который значимо влияет на уровень глюкозы в крови и требует постоянного контроля и изменения доз вводимого инсулина. Для поддержания оптимального и более физиологичного гликемического профиля все чаще используются инсулиновые помпы, что позволяет более гибко подходить к коррекции гликемии в связи с возможностью настраивать ежечасную подачу конкретных доз инсулина, исходя из индивидуальной потребности, что особенно актуально при феномене «утренней зари», а также позволяет обеспечивать пролонгированный болюс при длительном потреблении пищи. Сейчас имеются системы закрытой петли (closed loop system, CLS), которые представляют собой синхронизацию помпы, системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) и компьютерной программы, содержащейся в самой помпе или отдельно, для анализа данных датчика НМГ и управления помпой, что требует минимального вмешательства со стороны пользователя, а также некоммерческие открытые платформы, функционирующие вне рамок регуляторного одобрения. К последним относятся DIYAPS (do-it-yourself artificial pancreas systems) – системы искусственной поджелудочной железы, разработанные по принципу пользовательской модификации, алгоритмическая база которых находится в открытом доступе [9]. Внедрение таких технологий направлено на оптимизацию качества жизни пациентов за счет снижения когнитивной нагрузки, связанной с рутинным мониторингом уровня глюкозы и расчетом хлебных единиц (ХЕ). Было показано, что использование данных систем снижает риск и частоту возникновения гипогликемий, а также увеличивает время нахождения в целевом диапазоне [10].

Однако на данный момент данные системы несовершенны и характеризуются рядом технологических ограничений, связанных с отсутствием интеграции параметров, модулирующих гликемический профиль: частота сердечных сокращений, уровень перспирации, показатели физической активности, скорость гастроинтестинальной абсорбции нутриентов. Данный фактор обуславливает необходимость периодической коррекции алгоритмических настроек инсулиновой помпы, исключающей их статическое использование без динамического мониторинга. Клинический случай, описанный А.С. Аметовым и коллегами [11], иллюстрирует риски некорректной эксплуатации систем замкнутого цикла: пациент, использующий нерегулируемую систему AndroidAPS (AAPS) на базе помпы Accu-Chek (Roche, Швейцария) и системы непрерывного мониторинга глюкозы FreeStyle Libre 1 (Abbott, США), был госпитализирован с тяжелой гипогликемией после двух лет эксплуатации без адаптации параметров, вызванной употреблением алкоголя без коррекции доз.

Имеющиеся на данный момент системы не являются полностью автономными, и для достижения и поддержания компенсации углеводного обмена сохраняется необходимость вовлеченности пациента в управление гликемией. Ввиду необходимости контроля системы вопрос о влиянии ее на качество жизни остается дискутабельным. Ряд исследований подтвердили улучшение качества жизни, однако согласно данным метаанализа X. Jiao et al., при проведении сравнения замкнутой системы с другими методами коррекции гликемии, включая стандартную помповую терапию и многократные ежедневные инъекции, не было выявлено разницы в показателях качества жизни и состоянии дискомфорта, связанного с диабетом [12]. Авторы пришли к выводу, что любое положительное влияние на качество жизни или снижение дискомфорта могло быть сведено к минимуму в связи с трудностями понимания и использования передовых технологий и устройств.

Перспективным направлением развития являются полностью автономные бигормональные системы, комбинирующие введение инсулина и глюкагона (или прамлинтида) для имитации физиологической регуляции поджелудочной железы. Однако метаанализ B. Zeng et al. 2022 года [13] демонстрирует ограниченную эффективность таких систем: несмотря на снижение частоты гипогликемий, время в целевом гликемическом диапазоне оставалось сопоставимым с однокомпонентными аналогами, при этом отмечалось увеличение гастроинтестинальных побочных эффектов.

Альтернативные пути введения

Еще одной проблемой классической инсулинотерапии являются осложнения, связанные с его подкожным введением. Постоянные инъекции инсулина могут привести к липодистрофическим изменениям тканей вплоть до развития абсцесса. Избежать нежелательных реакций можно с помощью альтернативных путей введения, среди которых наибольшую популярность обретают пероральный и ингаляционный пути.

Пероральная форма инсулина обладает повышенной безопасностью и удобством применения, воспроизводит физиологический путь гормона с первичным пассажем через гепатопортальную систему, что соответствует естественному механизму секреции инсулина β-клетками. Существует много модификаций, защищающих молекулы инсулина от воздействия кислой среды желудка, ферментативного расщепления, а также улучшающих адсорбцию в стенке кишечника: инсулины ORMD-0801 (Oramed Pharmaceuticals, Израиль), I338 (Novo Nordisk, Да-

ния), IN-105 (Biocon Limited, Индия) [14]. Инновационной технологией в данной области является самоориентирующийся микроделивери-аппликатор (SOMA), представляющий автономную систему таргетной доставки инсулина в слизистую оболочку желудка [15]. Система состоит из иглы, содержащей инсулин, а также сжатой пружины, инкапсулированной сахарной оболочкой. Центр тяжести аппликатора соответствует игле, что позволяет системе правильно ориентироваться относительно слизистой оболочки. Растворение сахарной оболочки под влиянием желудочного сока активирует пружину, которая доставляет иглу с инсулином непосредственно в стенку желудка.

Перспективным направлением в оптимизации терапии СД 1-го типа является ингаляционная форма инсулина, представленная на рынке препаратом Afrezza (MannKind Corp., США), одобренным к использованию в настоящий момент. Данный инсулин ультракороткого действия применяется в комбинации с пролонгированными базальными аналогами для коррекции постпрандиальной гипергликемии. Такой способ значительно увеличивает эффективность доставки инсулина, так как повышается площадь контакта с препаратом, который проникает в системный кровоток и действует в течение 30 минут. Препарат Afrezza показал значительное снижение частоты гипогликемий по сравнению с инсулином лизпро, однако наблюдался побочный эффект в виде кашля [16]. Преимуществом данной формы является возможность дополнительной коррекции гликемии после еды без кумулятивного эффекта, связанного с коротким периодом полувыведения и отсутствием пролонгированной активности [17, 18].

Разрабатываются и другие пути введения инсулина, однако они еще не изучены в полном объеме или имеют определенные недостатки с практической и экономической точки зрения (табл.).

Гепатопреференциальный инсулин

Еще одна интересная разработка представляет собой систему доставки инсулина в печень – Hepatic-Directed Vesicle Insulin (HDV). Технология везикул основана на использовании микродисков, обеспечивающих транспорт инсулина, введенного любым способом, к рецепторам гепатоцитов. Эндогенный инсулин, секретируемый поджелудочной железой, достигает печени посредством портальной венозной системы. Это приводит к инактивации избыточного инсулина и профилактике гипогликемий, а также к быстрому усвоению глюкозы печенью, что препятствует быстрому развитию гипергликемии. Периферическая доставка инсулина приводит к снижению процента глюкозы, которая усваивается печенью, и повышению ее использования мышечной тканью, что приводит к истощению запасов гликогена и склонности к частой гипогликемии [23]. Данная технология нормализует печеночный и периферический метаболизм глюкозы и ставит перед собой такие задачи, как снижение частоты ночных гипогликемий и нормализация уровня гликированного гемоглобина за счет улучшения гликемического контроля. В ходе

Таблица

Альтернативные пути введения инсулина [14]

Alternative insulin delivery routes [14]

Путь введения	Препараты	Характеристика
Интраназальный	1. Пептиды, проникающие в клетки 2. Хитозан 3. Аммониевые соли	Введение инсулина данным способом приводит к эффективному снижению уровня глюкозы в крови. К повышению всасывания и улучшению контроля гликемии может привести использование специальных молекул, повышающих проницаемость клеточных мембран
Трансбуккальный	PharmFilm (MonoSol; Midatech, США; Великобритания)	Перспективный малоинвазивный путь введения инсулина в виде быстрорастворимой мукоадгезивной пленки. Отмечается быстрое начало действия за счет хорошей васкуляризации слизистой полости рта [19]. К нежелательным эффектам относятся дискомфорт и раздражение слизистой, что может приводить к проглатыванию препарата
Трансдермальный	1. Микроиглы для доставки инсулина 2. Струйный инжектор инсулина 3. Пластырь U-Strip (Dermisonics, Inc., США)	Потенциально перспективный путь введения инсулина благодаря своей минимальной инвазивности. В исследованиях доказана эффективность, безопасность и предпочтительность использования по сравнению с парентеральными формами инсулина [20]. В настоящий момент ведется поиск средств повышения эффективности транспорта инсулина через кожу и увеличения биодоступности
Ректальный	1. Лабразол 2. Гидрогель HPMC-co-PAM-co-PMAA	Преимущества данного способа введения инсулина заключается в высокой скорости и полноте всасывания в системный кровоток [21]. Препарат не подвергается воздействию агрессивной среды желудка, однако к снижению эффективности может приводить выраженный слизистый барьер. Для улучшения доставки инсулина могут быть использованы различные энхансеры [22]

клинических испытаний была доказана эффективность HDV-инсулина лизпро (HDV-L) и снижение частоты гипогликемий по сравнению с обычным инсулином лизпро [24]. Кроме того, система доставки инсулина в печень способствует увеличению скорости начала его работы и снижению необходимых доз.

ИММУНОТЕРАПИЯ

Одним из важнейших звеньев в патогенезе СД 1-го типа является аутоиммунная реакция, направленная на β-клетки и молекулы, участвующие в метаболизме инсулина. При этом ключевую роль играет Т-клеточно-опосредованная иммунная агрессия в сочетании с аутоантителами. Клиническое течение СД 1-го типа характеризуется четкой стадийностью, включающей три последовательных этапа развития заболевания [25]. В первую стадию начинает развиваться аутоиммунный процесс, что характеризуется появлением антител в крови. Критерием постановки 1-й стадии СД считается повышение как минимум двух типов антител из пяти возможных: ICA (к β-клеткам), anti-GAD (к глутаматдекарбоксилазе), anti-IA-2 (к тирозинфосфотазе), IAA (к инсулину), ZnT8 (к транспортеру цинка 8). При этом функция β-клеток еще не нарушена, и глюкоза крови остается в норме. Во вторую стадию прогрессирующее аутоиммунное поражение β-клеток приводит к развитию нарушения толерантности к глюкозе или нарушения гликемии натощак. Третья стадия соответствует клинической стадии СД 1-го типа и характеризуется необходимостью применения инсулина для контроля уровня глюкозы в крови.

СД 1-го типа обладает достаточно продолжительной доклинической стадией, характеризующейся прогрессирующим аутоиммунным поражением β-клеток поджелудочной железы. Современные иммуномодулирующие препараты обладают селективным действием на ключевые звенья патологического иммунного ответа, что позволяет достичь сохранения остаточной функциональной активности инсулинпродуцирующих клеток и предотвратить развитие абсолютного дефицита эндогенного инсулина. Применение препаратов на 1-й и 2-й стадии может привести к отсрочке развития клинической стадии СД 1-го типа. Кроме того, доказано, что у некоторых пациентов спустя годы после постановки диагноза еще сохраняется остаточная секреция инсулина [26]. Применение иммунотерапии в данном случае может значительно улучшить показатели контроля гликемии.

Иммунотерапия в большинстве случаев направлена на повышение функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов, подавление аутореактивных Т-лимфоцитов или на снижение продукции аутоантител В-лимфоцитами. Многие подходы требуют непрерывного длительного приема неселективных препаратов, которые истощают иммунные клетки и приводят к иммунодефициту, что препятствует их широкому использованию. Особый интерес вызывают новые селективные препараты, которые готовятся к внедрению или уже используются в клинической практике.

Ряд исследований доказывает важную роль функциональной или количественной недостаточности регуляторных Т-клеток (Tregs) в патогенезе СД 1-го типа [27], при которой происходит неконтролируемая активация и экспансия аутореактивных Т-лимфоцитов. Таргетное воздействие на указанный патогенетический механизм способствует индукции устойчивой иммунологической толерантности к антигенам панкреатических островков, что клинически проявляется стабилизацией гликемического профиля и улучшением метаболического контроля. Коррекция дефицита Tregs может осуществляться посредством двух основных стратегий: трансплантации клеточного материала при их абсолютной недостаточности либо активации эндогенного пула путем антиген-специфической иммунизации – введение островковых антигенов. Ключевым условием терапевтической эффективности является селективная супрессия аутоиммунного ответа, направленного исключительно против β-клеточных антигенов, что позволяет минимизировать системные иммуносупрессивные эффекты. Наиболее перспективными считаются разработки, не использующие широкую активацию Tregs – генерация *ex vivo* оптимизированных Tregs для повторного введения пациенту и прямая стимуляция *in situ* [28].

Иммунотерапия, направленная на количественную недостаточность Tregs

Данный вид иммунотерапии направлен на восполнение количественного дефицита Tregs с помощью клеточной терапии. Одним из подходов может быть аутотрансплантация *ex vivo* расширенных Tregs. Их модификация перед введением пациенту позволяет повысить эффективность терапии и избежать применения системной иммуносупрессии. Исследования, посвященные оценке терапевтической эффективности и профиля безопасности данного метода, продемонстрировали отсутствие нежелательных явлений, имеющих клиническую значимость [29]. В течение двух лет после применения терапии отмечалось повышение уровня С-пептида, снижение дозы экзогенного инсулина, а в двух случаях была отмечена полная независимость от инсулина [30]. Оптимизация результатов лечения с применением поликлональных Tregs может быть достигнута за счет их комбинирования с низкодозовой терапией IL-2 [31]. Экспериментальные данные свидетель-

ствуют, что подобная комбинация способствует увеличению пула как трансплантированных, так и эндогенных функционально активных Tregs и повышает их выживаемость, однако индуцирует пролиферацию цитотоксических клеточных популяций.

Высокую эффективность показывает терапия *ex vivo* расширенными поликлональными Tregs PTG-007 (PolTREG, Польша). Применение данного лечения у пациентов с ранней стадией СД 1-го типа приводило к инсулинонезависимости до 24 месяцев, а также к низкой потребности в инсулине на срок до 12 лет [32]. Наиболее эффективной оказалась комбинация терапии Tregs и Rituximab.

Ключевым ограничением терапевтического применения *ex vivo* экспансированных Tregs является их потенциальная способность к фенотипической трансформации в патогенные аутореактивные эффекторные Т-клетки. Учитывая данный риск, необходимо проводить долгосрочный мониторинг специфичности Т-клеток. Кроме того, существует необходимость проведения тщательного контроля клеток *in vitro* до повторного введения пациенту. Доклинические исследования на экспериментальных моделях лабораторных животных демонстрируют потенциальное преимущество антиген-специфических Tregs перед поликлональными популяциями в отношении терапевтической эффективности [33]. Основное технологическое ограничение данного подхода связано со сложностью выделения данных клеток, поскольку их основная популяция локализована в ткани-мишени – островках поджелудочной железы.

Иммунотерапия, направленная на качественную недостаточность Tregs

Существует альтернативный терапевтический подход, обладающий значительными преимуществами в экономической целесообразности и клинической применимости по сравнению с методиками *ex vivo* клеточной инженерии. Воздействие с помощью антигенов *in situ* позволяет стимулировать специфические Tregs в тканях-мишенях, тем самым повышая аутотолерантность. Последние достижения биоинженерии обеспечивают точное воздействие на отдельные звенья иммунной системы, доставку и контролируемое высвобождение лекарств [34]. В качестве носителя для доставки к мишени могут быть использованы наночастицы золота, а в качестве аутоантигенов для презентации и формирования толерантности – молекулы проинсулин-пептида [35].

Иным перспективным направлением в разработке методов доставки является применение генетически модифицированных штаммов *Lactococcus lactis*, продуцирующих человеческий проинсулин и интерлейкин-10. Данная стратегия направлена на индукцию антиген-специфической иммунологической толерантности [36]. Монотерапия препаратом AG019 (Precigen ActoBio, Бельгия) приводила к снижению уровня HbA1C, а также увеличению уровня С-пептида на 24% через 6 месяцев после применения [37].

Одной из наиболее изученных терапевтических стратегий в области лечения СД 1-го типа является антигенспецифическая иммунотерапия с применением GAD-alum – Diamyd (Diamyd Medical, Швеция). Данный метод основан на использовании рекомбинантного человеческого белка GAD65, выступающего в роли ключевого островкового аутоантигена. Механизм действия Diamyd связан с индукцией пролиферации Tregs, что способствует сохранению и увеличению остаточной функциональной активности β-клеток поджелудочной железы. Клиническая эффективность препарата была продемонстрирована у пациентов с впервые диагностированным СД 1-го типа менее 6 месяцев назад при серопозитивности к GAD65 и наличии гаплотипа HLA DR3-DQ2.

Терапевтический протокол предусматривает трехкратное введение препарата в паховые лимфоузлы с месячными интервалами, в сочетании с приемом витамина D [38]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о снижении средних показателей гликемии, уменьшении частоты эпизодов гипергликемии и увеличении продолжительности пребывания в целевом гликемическом диапазоне в течение 15-месячного периода наблюдения. Было зафиксировано сохранение эндогенной инсулинсекреторной функции у значительной части пациентов на протяжении 30–43 месяцев. Особый интерес представляет клиническое наблюдение, зафиксировавшее сохранение функциональной активности β-клеток на протяжении 8 лет после терапии. В настоящее время исследуется возможность применения бустерных доз препарата спустя 31,5 мес. для пролонгации терапевтического эффекта [39].

Еще одним перспективным направлением в терапии СД 1-го типа является применение препарата IMCY-0098 Imotope (Imcyse SA, Бельгия), разработанного для замедления прогрессирования заболевания и предотвращения раннего начала СД 1-го типа. Данное соединение представляет собой линейный синтетический пептид, содержащий эпитоп С20-А1 проинсулина. Механизм его действия основан на индукции пролиферации CD4+ Tregs, которые элиминируют антигенпрезентирующие клетки и аутореактивные эффекторные Т-лимфоциты, участвующие в деструкции β-клеток поджелудочной железы [40]. Предварительные данные клинических испытаний подтвердили удовлетворительный профиль безопасности фармакологического агента, в настоящее время проводятся исследования, направленные на оценку его эффективности [41].

Иммунотерапия, направленная на Т-клеточный иммунитет в целом

Одним из наиболее изученных препаратов данного класса является препарат Teplizumab (Provention Bio Inc, США), представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела к CD3-рецептору Т-лимфоцитов, лишенные Fc-фрагмента. Механизм действия препарата основан на индукции апоптоза активированных эффекторных Т-лимфоцитов, что модулирует аутоиммунный ответ и снижает интенсивность деструкции β-клеток поджелудочной железы. Параллельно наблюдается усиление продукции цитокинов, стимулирующих пролиферацию Tregs, что способствует восстановлению иммунного гомеостаза [25]. Важным преимуществом данного препарата является отсутствие необходимости длительного применения и риска развития хронической иммуносупрессии, что отличает его от традиционных иммуномодулирующих агентов. В 2022 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило его применение для отсрочки манифестации клинической стадии СД 1-го типа у пациентов с доклиническими маркерами заболевания (стадия 2) в возрасте старше 8 лет. Терапевтический протокол предусматривает 14-дневный курс, демонстрирующий способность отсрочить начало инсулинозависимой фазы на 2–4 года. В отдельных клинических наблюдениях зафиксирована задержка развития заболевания до 11 лет, однако эффективность вмешательства коррелирует со стадией патологического процесса и сохранностью функциональной массы β-клеток.

Данный препарат также может быть использован и для повышения жизнеспособности β-клеток у лиц с ранней клинической стадией СД 1-го типа. Данные испытаний свидетельствуют, что двукратное проведение 12-дневного курса терапии у лиц с впервые диагностированным СД 1-го типа (в течение предшествующих 6 недель) значительно повышает уровень стимулированного С-пептида на 78-й неделе [42].

Ключевыми преимуществами препарата являются краткосрочность курсового применения (14 или 12 дней) в отличие от препаратов, требующих постоянного введения с определенными интервалами, а также не приводит к длительному подавлению иммунных клеток. Лабораторные исследования подтверждают, что Teplizumab индуцирует функциональное истощение CD8+ эффекторных Т-лимфоцитов, специфически нацеленных на антигены β-клеток, что снижает интенсивность аутоиммунной реакции [43]. При этом отмечается быстрое восстановление пула иммунокомпетентных клеток в периферической крови без повышения риска инфекционных осложнений. Побочные эффекты, включая транзиторную лимфопению, кожные реакции и цефалгию, носят самокупирующийся характер и не требуют дополнительной коррекции [44].

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Современные исследования в области лечения СД 1-го типа активно развивают стратегии трансплантации островковых клеток (ОК), направленные на восстановление физиологической регуляции гликемии и эндогенной секреции инсулина [45]. Несмотря на значительный потенциал, реализация данного подхода сталкивается с существенными технологическими сложностями, включая выбор оптимального источника инсулин-продуцирующих клеток (ИПК), обеспечение их долгосрочной выживаемости и предотвращение иммунного отторжения. В последние годы приоритет отдается использованию стволовых клеток (СК) – аллогенных и аутологичных, – что обусловлено ограниченной эффективностью трансплантации донорских аллогенных или ксеногенных ОК. Продемонстрирована удовлетворительная онкологическая безопасность альтернативных источников ИПК, что стимулирует разработку протоколов на основе СК.

Предлагается большое количество различных систем для комплексного решения проблем поддержания выживаемости, повышения функциональной активности и защиты трансплантата от иммунной агрессии, которая в случае СД 1-го типа усиливается аутоиммунной реакцией. Современные разработки используют различные генетические или физические механизмы защиты трансплантата, чтобы избежать необходимости применения системной иммуносупрессии, приводящей к большому количеству осложнений. Выбор оптимальной локации для имплантации остается предметом научной дискуссии, поскольку отсутствуют однозначные данные о преимуществах конкретной анатомической локализации. Особый исследовательский интерес представляют подходы, демонстрирующие потенциал для клинической реализации в среднесрочной перспективе.

Трансплантация ИПК, полученных на основе СК

Перспективным направлением клеточной терапии является аутотрансплантация островков, полученных из химически индуцированных плюрипотентных СК (CiPSC). Хотя традиционной локацией для имплантации остается печень, исследуются альтернативные варианты. Клиническое исследование I фазы продемонстрировало эффективность трансплантации ОК под прямую мышцу живота у пациентки с СД 1-го типа [46]. Данный подход обеспечивает улучшенный мониторинг трансплантата и облегчает его удаление при необходимости. Доклинические ис-

пытания на приматах подтвердили онкологическую безопасность использованной клеточной линии.

Пациентке было введено 1,5 млн ОК, полученных по модифицированному протоколу дифференцировки плюрипотентных СК [47]. Инсулиновая независимость была достигнута через 75 дней после трансплантации и сохранялась в течение 12 месяцев наблюдения. Пациентка находится в состоянии стабильной нормогликемии с временем в целевом диапазоне более 98% и уровнем гликированного гемоглобина около 5%. Стоит отметить, что данная пациентка получала иммуносупрессивную терапию вследствие предшествующей трансплантации печени, что исключает объективную оценку иммуногенности трансплантата. Теоретически использование аутологичных СК минимизирует риск отторжения, но сохраняется вероятность рецидива аутоиммунной деструкции β-клеток. Кроме того, для получения более достоверных результатов и оценки отсроченных осложнений необходимо получение результатов у большего количества людей с длительным периодом наблюдения (≥5 лет) и оценкой отсроченных эффектов. Существуют и другие успешные попытки трансплантации островков, дифференцированных *in vitro* из аутологичных СК [48].

Альтернативная стратегия предполагает использование донорских эмбриональных СК, дифференцированных в ОК. Трансплантация таких островков в печень продемонстрировала свою эффективность [49]. Однако достижение инсулиновой независимости требовало применения иммуносупрессивных препаратов. В связи с этим акцент современных исследований смещается на разработку технологий, обеспечивающих устойчивую защиту трансплантата от аутоиммунной и аллоиммунной агрессии без системной иммуномодуляции.

Механические способы защиты

Многие исследования для повышения эффективности трансплантации ИПК используют различные стратегии инкапсуляции [50]. При этом достигается защита трансплантата от аутоиммунной реакции и обеспечивается уровень обмена веществ, необходимый для поддержания функциональной активности.

Многообещающие данные демонстрируют микрокапсулы на основе альгината, покрытые полимером PMETAC [51]. Доказано, что покрытия с 0,4% содержанием PMETAC обладают избирательной проницаемостью, позволяющей поддерживать жизнеспособность и увеличивать функциональную активность трансплантируемых ИПК. Продемонстрированная стабильность соединения, высокая селективность воздействия на целевые клеточные популяции в сочетании с низким уровнем цитотоксичности *in vitro* и *in vivo* создают предпосылки для дальнейшего изучения клинического потенциала данного подхода.

Широкую известность получила система Cell Pouch (Sernova, Канада), представляющая собой имплантируемое устройство в виде клеточного мешочка, обеспечивающее поддержание благоприятной среды для продолжительного и эффективного функционирования ИПК. Система основана на биосовместимой камере из нерезорбируемых полимерных материалов, сформированных в виде цилиндрических компартментов. После подкожной имплантации в течение 14 суток наблюдается формирование специализированной биологической ниши с развитой сосудистой сетью, предназначенной для последующей локализации инкапсулированных ОК поджелудочной железы. Доказана долгосрочная выживаемость трансплантируемых клеток, минимальные побочные эффекты, нормализация уровня HbA1c, а также независимость от инсулина на срок до 4 лет [52]. Несмотря на высокие результаты эффективности препарата, данные результаты получены при проведении дополнительной иммуносупрессии. Для надежной защиты ИПК от аутоиммунной реакции возможно использование технологии конформного покрытия, находящейся на стадии клинических испытаний [53]. Данная технология реализована в виде механически стабильной полимерной гидрогелевой матрицы, покрывающей трансплантируемые островки и обладающей селективной проницаемостью для биомолекул, без нарушения физиологической кинетики секреции гормональных соединений. Результаты доклинических испытаний продемонстрировали, что клеточные трансплантаты с модифицированным покрытием после имплантации в предварительно васкуляризированные биосовместимые камеры обеспечивают нормальный контроль гликемии и приводят к стабильной независимости от инсулина.

Генетические способы защиты

Терапия аллогенными СК VX-880 (Vertex Pharmaceuticals, США) демонстрирует высокую эффективность. ИПК, трансплантированные в систему воротной вены печени, демонстрируют высокую приживаемость и значительную функциональную активность к 90-м суткам посттрансплантационного периода. Терапия приводит к снижению уровня HbA1c, потребности в инсулине и частоты тяжелых гипогликемий [54]. Однако широкое внедрение метода ограничено необходимостью длительной иммуносупрессивной терапии, что определяет его применение преимущественно в случаях резистентных к стандартному лечению форм СД 1-го типа с частыми неконтролируемыми гипогликемиями, где профилактика жизнеугрожающих осложнений превалирует над потенциальными рисками иммуносупрессии. В настоящее время проходят клинические испытания новой терапии VX-264 (Vertex Pharmaceuticals, США), не требующей иммуносупрессии за счет ис-

пользования инкапсулированных ОК. Параллельно компании Vertex Pharmaceuticals и ViaCyte реализуют стратегию геномного редактирования CRISPR/Cas9 [55], доказавшую свою безопасность на доклиническом уровне. Проводятся клинические испытания генетически модифицированных ИПК, которые благодаря отсутствию специфических маркеров не вызывают иммунного ответа при трансплантации. Для достижения максимального уровня безопасности и эффективности разрабатываются подходы, помещающие генетически модифицированные клетки в различные среды [56]. Примером служит терапия VCTX210 (CRISPR Therapeutics; ViaCyte, США; Швейцария), основанная на имплантации дифференцированных плюрипотентных СК в специализированные устройства, обеспечивающие их интеграцию в сосудистую сеть реципиента для поддержания физиологического метаболизма.

Еще один подход предлагает компания Sana Biotechnology (США), использующая аллогенные островковые трансплантаты, полученные из индуцированных плюрипотентных СК или донорского материала. Клеточные линии подвергаются генетической модификации с помощью технологии HIP и не требуют иммуносупрессии [57]. При внутримышечной трансплантации донорских гипоиммунных островков пациенту с СД 1-го типа была доказана выживаемость и высокая функциональная активность ОК в течение 28-дневного наблюдения [58].

Контролируемая клеточная терапия

При проведении клеточной терапии важную роль играет оценка безопасности и эффективности лечения, которая зачастую бывает затруднена. Компания Minutia (США) разрабатывает заместительную терапию СК, которые можно контролировать *in vivo*. В качестве места трансплантации предлагается использовать предплечье, а для мониторинга состояния клеток в режиме реального времени предложена инновационная технология наносенсоров [59]. Данные наноструктурированные биосенсоры представляют собой датчики, интегрируемые в трансплантируемые клетки, которые могут обнаруживать изменения в фенотипе клеток и анализировать активность иммунной системы. Обратная связь о работе ИПК имеет решающее значение при оценке вероятности реакции отторжения трансплантата и выборе дальнейшей тактики лечения.

Тканеинженерная конструкция поджелудочной железы

Большое внимание уделяется снижению продолжительности жизни и функциональной активности ОК при трансплантации из-за потери внеклеточного матрикса. Естественное микроокружение не только является каркасом для островков, но и обеспечивает межклеточную передачу сигналов и взаимодействие с цитокинами. Создание микроокружения для ОК с помощью различных типов клеток и волокон повышает степень васкуляризации и оксигенации, а также обеспечивает оптимальную клеточную адгезию и пролиферацию в месте трансплантации. В связи с недавними достижениями в области тканевой инженерии и 3D-биопечати открывается перспектива создания тканеинженерной конструкции (ТИК) поджелудочной железы человека, имитирующей ее естественное строение, состав и функции [60]. ТИК поджелудочной железы должна включать как неклеточные компоненты (гидрогели, полимеры), так и клеточные структуры (ИПК, вспомогательные клетки) для правильной секреции инсулина и достижения нормогликемии. Активно ведутся исследования по получению децеллюляризованных матриксов, максимально приближенных к естественным условиям по пространственному строению и биохимическим свойствам [61, 62]. Ключевое преимущество таких структур заключается в сниженной иммуногенности, обусловленной полной элиминацией клеточного материала в процессе децеллюляризации. Данный подход уже продемонстрировал свою эффективность в доклинических испытаниях, а в настоящее время главной задачей является поиск оптимальных материалов и локации трансплантации. Внутриселезеночная имплантация ТИК поджелудочной железы на основе флотирующих островковоподобных культур и биодеградируемого микрогетерогенного коллагенсодержащего матрикса крысам продемонстрировала хорошую морфологическую сохранность и функциональную активность. Однако по своему гипогликемизирующему действию данная локализация уступала внутрибрюшинной трансплантации подобной ТИК [63]. Внутрибрюшинная трансплантация биоискусственной поджелудочной железы, состоящей из децеллюляризованной поджелудочной железы человека и аллогенных островков, в модели СД 1-го типа у крыс привела к более выраженной и продолжительной стабилизации уровня гликемии по сравнению с трансплантацией суспензии островков Лангерганса [64]. Комбинация данных платформ с инновационными стратегиями иммуномодуляции способна обеспечить качественный прорыв в терапии СД 1-го типа. Тем не менее внедрение этих технологий в клинические протоколы требует проведения многоэтапных доклинических и клинических исследований для верификации их долгосрочной безопасности, биосовместимости и функциональной эффективности.

СОЧЕТАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОК И ИММУНОТЕРАПИИ

Эффективным решением проблемы необходимости применения системной иммуносупрессии при проведении клеточной терапии может стать ис-

пользование ее селективной альтернативы – иммунотерапии.

Наиболее клинически значимой разработкой в текущих исследованиях выступает препарат Tegoprubart (Eledon Pharmaceuticals, США), механизм действия которого основан на селективной блокаде лиганда CD40L. Данная терапевтическая стратегия индуцирует дисрегуляцию межклеточных сигнальных взаимодействий посредством ингибирования костимулирующих сигналов, критических для активации Т-лимфоцитов [65]. Применение данного фармакологического агента обеспечивает профилактику как острого, так и хронического отторжения трансплантированных клеток без индукции системных нежелательных явлений, характерных для традиционных иммуносупрессивных протоколов. Предварительные данные клинических исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности Tegoprubart в контексте клеточной терапии: отсутствие системной токсичности коррелирует с улучшенной приживаемостью трансплантата и сохранением его функциональной активности. Трансплантация ОК в сочетании с препаратом Tegoprubart сопровождалась повышением выживаемости трансплантата в 3–5 раз по сравнению со стандартным протоколом иммуносупрессии. Пациенты достигали нормогликемии без использования экзогенного инсулина к 2–4-й неделе после трансплантации, кроме того, наблюдалось снижение уровня HbA1C на 2,7–3% [66]. Полученные результаты подтверждают потенциал таргетной иммуномодуляции как стратегии минимизации рисков, ассоциированных с долгосрочной иммуносупрессией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в обзоре разработки предлагают уникальные подходы, позволяющие достичь перспективных результатов при решении проблемы лечения СД 1-го типа. Данное заболевание отличается большим разнообразием механизмов патогенеза и клинических проявлений, что делает невозможным разработку единого стандартного протокола терапии. В связи с этим развивается тенденция индивидуального подхода, при котором в каждом конкретном случае могут быть использованы разные методы для получения наиболее эффективного персонализированного результата.

На сегодняшний день единственным широко распространенным и эффективным методом лечения СД 1-го типа является инсулинотерапия. Несмотря на его недостатки, этот подход, вероятно, будет применяться в клинической практике еще долгое время. При этом достижения современной науки и накопленный опыт позволяют ей выйти на новый уровень. Современные препараты инсулина смогут значительно улучшить качество контроля гликемии при минимальном влиянии на ежедневную активность пациентов.

Успешно применяются для лечения первых пациентов и начинают распространяться в широкой клинической практике современные разработки в иммунотерапии. Они позволяют отсрочить манифестацию СД 1-го типа лицам с доклинической стадией, а также облегчить гликемический контроль пациентам с сохраненной остаточной функцией ОК. Научное общество предлагает выделять эндотипы СД 1-го типа, имеющие определенную этиологию и патогенез. Выбор конкретного механизма иммунотерапии будет наиболее эффективен при учете этих данных.

Достижения в области клеточной терапии могут быть с успехом применены в случаях полной гибели собственных β-клеток и развитии абсолютной инсулиновой недостаточности. При этом на первый план выйдут разработки, обеспечивающие максимальную защиту трансплантата от иммунной реакции. Одним из самых перспективных подходов может стать комбинация трансплантации ОК и иммунотерапии, обеспечивающей селективное влияние на необходимые звенья иммунитета и повышающей эффективность клеточной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД 1-го типа является серьезной проблемой для современной медицины. Несмотря на развитие существующих методов лечения, показатели контроля заболевания у большинства пациентов остаются на низком уровне. Современные многообещающие подходы, разрабатываемые и исследуемые в течение продолжительного времени, готовятся к внедрению в широкую клиническую практику в ближайшем будущем. Многие разработки находятся на завершающих стадиях клинических испытаний, другие уже одобрены к применению. Многообразие предлагаемых решений помогает справиться с любыми проблемами, стоящими перед тем или иным методом терапии. Высокий уровень развития современной науки в сочетании с индивидуальным подходом дает большую надежду на значительное улучшение качества жизни пациентов с СД 1-го типа.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения РФ для Приволжского исследовательского медицинского университета (государственное задание по теме «Технология компенсации инсулинодефицита аутологичными островками Лангерганса у больных с новообразованиями поджелудочной железы после радикального хирургического лечения»).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Таранушенко ТЕ, Проскурина МВ*. Современный взгляд на вопросы эпидемиологии и манифестации сахарного диабета 1-го типа в педиатрии. *Доктор. Ру.* 2024; 23 (3): 55–61. *Taranushenko TE, Proskurina MV*. A Modern View on the Issues of Epidemiology and Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatrics. *Doktor.Ru.* 2024; 23 (3): 55–61. (In Russ.). doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-55-61.
2. *Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ.* Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023; 26 (2): 104–123. *Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG.* Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023; 26 (2): 104–123. doi: 10.14341/DM13035.
3. *Diaz C JL, Colmegna P, Breton MD*. Maximizing Glycemic Benefits of Using Faster Insulin Formulations in Type 1 Diabetes: In Silico Analysis Under Open- and Closed-Loop Conditions. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Apr; 25 (4): 219–230. doi: 10.1089/dia.2022.0468.
4. *Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE et al*. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*. 2021 Jul 8; 64 (13): 8942–8950. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00257.
5. *Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, Cailleteau R, Gowda A, Lingvay I et al*. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1–6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb; 25 (2): 331–341. doi: 10.1111/dom.14871.
6. *Bergenstal RM, Weinstock RS, Mathieu C, Onishi Y, Vijayanagaram V, Katz ML et al*. Once-weekly insulin efsitora alfa versus once-daily insulin degludec in adults with type 1 diabetes (QWINT-5): a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2024 Sep 21; 404 (10458): 1132–1142. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01804-X.
7. *Hunt NJ, Lockwood GP, Heffernan SJ, Daymond J, Ngu M, Narayanan RK et al*. Oral nanotherapeutic formulation of insulin with reduced episodes of hypoglycaemia. *Nat Nanotechnol*. 2024 Apr; 19 (4): 534–544. doi: 10.1038/s41565-023-01565-2.
8. *Ji K, Wei X, Kahkoska AR, Zhang J, Zhang Y, Xu J et al*. An orally administered glucose-responsive polymeric complex for high-efficiency and safe delivery of insulin in mice and pigs. *Nat Nanotechnol*. 2024 Dec; 19 (12): 1880–1891. doi: 10.1038/s41565-024-01764-5.
9. *Nwokolo M, Hovorka R*. The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jun 16; 108 (7): 1614–1623. doi: 10.1210/clinem/dgad068.
10. *Schoelwer MJ, Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L et al*. Predictors of Time-in-Range (70–180 mg/dL) Achieved Using a Closed-Loop Control System. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Jul; 23 (7): 475–481. doi: 10.1089/dia.2020.0646.
11. *Аметов АС, Пашкова ЕЮ, Соловьева УД, Митченко ЮИ.* Естественные заложники искусственного интеллекта: клинический случай тяжелого гипогликемического состояния при использовании некоммерческой системы введения инсулина замкнутого цикла. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2024; 13 (4): 117–123. *Ametov AS, Pashkova EYu, Solovyeva UD, Mitchenko YuI*. Natural hostages of artificial intelligence: clinical case of severe hypoglycemic state using an open source closed loop automated insulin delivery systems. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2024; 13 (4): 117–123. (In Russ.). doi: 10.33029/2304-9529-2024-13-4-117-123.
12. *Jiao X, Shen Y, Chen Y*. Better TIR, HbA1c, and less hypoglycemia in closed-loop insulin system in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022 Apr; 10 (2): e002633. doi: 10.1136/bmjdrc-2021-002633.
13. *Zeng B, Jia H, Gao L, Yang Q, Yu K, Sun F*. Dual-hormone artificial pancreas for glucose control in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Oct; 24 (10): 1967–1975. doi: 10.1111/dom.14781.
14. *Куркин ДВ, Бакулин ДА, Робертус АИ, Колосов ЮА, Крысанов ИС, Морковин ЕИ и др*. Эволюция инсулинотерапии: прошлое, настоящее, будущее. *Проблемы эндокринологии*. 2023; 69 (6): 86–101. *Kurkin DV, Bakulin DA, Robertus AI, Kolosov YuA, Krysanov IS, Morkovin EI et al*. Evolution of insulin therapy: past, present, future. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69 (6): 86–101. [In Russ.]. doi: 10.14341/probl13251.
15. *Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, Dellal D, Silverstein D, Gao Y et al*. An ingestible selforienting system for oral delivery of macromolecules. *Science*. 2019 Feb 8; 363 (6427): 611–615. doi: 10.1126/science.aau2277.
16. *McGill JB, Weiss D, Grant M, Jones MC, Kendall DM, Hoogwerf BJ*. Understanding inhaled Technosphere Insulin: Results of an early randomized trial in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2021 Feb; 13 (2): 164–172. doi: 10.1111/1753-0407.13099.
17. *Hirsch IB, Beck RW, Marak MC, Calhoun P, Mottalib A, Salhin A et al*. A Randomized Comparison of Postprandial Glucose Excursion Using Inhaled Insulin Versus Rapid-Acting Analog Insulin in Adults With Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin or Automated Insulin Delivery. *Diabetes Care*. 2024 Sep 1; 47 (9): 1682–1687. doi: 10.2337/dc24-0838.
18. *Kaiserman KB, Christiansen M, Bhavsar S, Ulloa J, Santogatta B, Hanna J, Bailey TS.* Reduction in Postprandial Peak Glucose With Increased Technosphere Insulin Dosage. *J Diabetes Sci Technol*. 2024 Mar; 18 (2): 397–401. doi: 10.1177/19322968221110622.
19. *Hua S*. Advances in nanoparticulate drug delivery approaches for sublingual and buccal administration.

Front Pharmacol. 2019 Nov 5; 10: 1328. doi: 10.3389/fphar.2019.01328.
20. *Limenh LW, Worku NK, Melese M, Esubalew D, Fenta ET, Hailu M et al*. Effectiveness, safety, and preference of transdermal insulin compared to subcutaneous insulin in the treatment of diabetes patients: a systematic review of clinical trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Aug 17; 16 (1): 197. doi: 10.1186/s13098-024-01442-5.
21. *Xue J, Shi Y, Li C, Xu X, Xu S, Cao M*. Methylcellulose and polyacrylate binary hydrogels used as rectal suppository to prevent type I diabetes. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2018 Dec 1; 172: 37–42. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.08.021.
22. *Matsumoto A, Murakami K, Watanabe C, Murakami M*. Improved systemic delivery of insulin by condensed drug loading in a dimpled suppository. *Drug Discov Ther*. 2017; 11 (6): 293–299. doi: 10.5582/ddt.2017.01072.
23. *Edgerton DS, Scott M, Farmer B, Williams PE, Madsen P, Kjeldsen T et al.* Targeting insulin to the liver corrects defects in glucose metabolism caused by peripheral insulin delivery. *JCI Insight*. 2019 Feb 26; 5 (7): e126974. doi: 10.1172/jci.insight.126974.
24. *Bode BW, Weinstock RS, Gard SK, Klonoff DC, Singh KK, Muchmore DB et al*. 111-LB: Hepatic Insulin Delivery to Minimize Hypoglycemic Events in Persons with Type 1 Diabetes: The OPTI-1 Study. *Diabetes*. 2020 Jun 1; 69 (Suppl 1): 111-LB. doi: 10.2337/db20-111-LB.
25. *Лаптев ДН, Дедов ИИ*. На пути к профилактике сахарного диабета 1-го типа: зарегистрирован первый в истории препарат, замедляющий развитие аутоиммунного процесса. *Сахарный диабет*. 2022; 25 (6): 576–579. *Laptev DN, Dedov II*. Towards prevention of type 1 diabetes: FDA approved first drug with potential to delay clinical stage of disease. *Diabetes mellitus*. 2022; 25 (6): 576–579. [In Russ.]. doi: 10.14341/DM12988.
26. *Harsunen M, Haukka J, Harjutsalo V, Mars N, Syreeni A, Härkönen T et al*. Residual insulin secretion in individuals with type 1 diabetes in Finland: longitudinal and cross-sectional analyses. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Jul; 11 (7): 465–473. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00123-7.
27. *Lindley S, Dayan CM, Bishop A, Roep BO, Peakman M, Tree TI*. Defective suppressor function in CD4(+) CD25(+) T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005 Jan; 54 (1): 92–99. doi: 10.2337/diabetes.54.1.924.
28. *Volfson-Sedletsky V, Jones A IV, Hernandez-Escalante J, Dooms H*. Emerging Therapeutic Strategies to Restore Regulatory T Cell Control of Islet Autoimmunity in Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2021 Mar 18; 12: 635767. doi: 10.3389/fimmu.2021.635767.
29. *Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK et al*. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med*. 2015 Nov 25; 7 (315): 315ra189. doi: 10.1126/scitranslmed.aad4134.
30. *Marek-Trzonkowska N, Myśliwiec M, Dobyszuk A, Grabowska M, Derkowska I, Juścińska J et al.* Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)CD25(high)CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets – results of one year follow-up. *Clin Immunol.* 2014 Jul; 153 (1): 23–30. doi: 10.1016/j.clim.2014.03.016.
31. *Dong S, Hiam-Galvez KJ, Mowery CT, Herold KC, Gitelman SE, Esensten JH et al*. The effect of low-dose IL-2 and Treg adoptive cell therapy in patients with type 1 diabetes. *JCI Insight*. 2021 Sep 22; 6 (18): e147474. doi: 10.1172/jci.insight.147474.
32. Pharmaceutical-technology.com [Internet]. EASD 2024: PolTREG's T-cell therapy shows long-term remission in type 1 diabetes. Available from: https://www.pharmaceutical-technology.com/news/easd2024-poltregs-t-cell-therapy-shows-long-term-remission-in-type-1-diabetes/.
33. *Mathew JM, Voss JH, McEwen ST, Konieczna I, Chakraborty A, Huang X et al*. Generation and Characterization of Alloantigen-Specific Regulatory T Cells For Clinical Transplant Tolerance. *Sci Rep*. 2018 Jan 18; 8 (1): 1136. doi: 10.1038/s41598-018-19621-6.
34. *De Geest BG*. Engineering the immune system with particles, step-by-step. *Mol Immunol*. 2018 Jun; 98: 25–27. doi: 10.1016/j.molimm.2018.02.015.
35. *Dul M, Nikolic T, Stefanidou M, McAteer MA, Williams P, Mous J et al*. Conjugation of a peptide autoantigen to gold nanoparticles for intradermally administered antigen speci fi c immunotherapy. *Int J Pharm*. 2019 May 1; 562: 303–312. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.041.
36. *Takiishi T, Cook DP, Korf H, Sebastiani G, Mancarella F, Cunha JP et al*. Reversal of Diabetes in NOD Mice by Clinical-Grade Proinsulin and IL-10 – Secreting Lactococcus lactis in Combination With Low-Dose Anti-CD3 Depends on the Induction of Foxp3-Positive T Cells. *Diabetes*. 2017 Feb; 66 (2): 448–459. doi: 10.2337/db15-1625.
37. *Mathieu C, Wiedeman A, Cerosaletti K, Long SA, Serti E, Cooney L et al.* AG019-T1D-101 Trial Investigators. A first-in-human, open-label Phase 1b and a randomised, double-blind Phase 2a clinical trial in recent-onset type 1 diabetes with AG019 as monotherapy and in combination with teplizumab. *Diabetologia*. 2024 Jan; 67 (1): 27–41. doi: 10.1007/s00125-023-06014-2.
38. *Nowak C, Lind M, Sumnik Z, Pelikanova T, Nattero-Chavez L, Lundberg E et al*. Intralymphatic GAD-Alum (Diamyd®) Improves Glycemic Control in Type 1 Diabetes With HLA DR3-DQ2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Aug 18; 107 (9): 2644–2651. doi: 10.1210/clinem/dgac343.
39. *Casas R, Dietrich F, Puente-Marin S, Barcenilla H, Tavira B, Wahlberg J et al*. Intra-lymphatic administration of GAD-alum in type 1 diabetes: long-term follow-up and effect of a late booster dose (the DIAGNODE Extension trial). *Acta Diabetol*. 2022 May; 59 (5): 687–696. doi: 10.1007/s00592-022-01852-9.
40. *Van Rampelbergh J, Achenbach P, Leslie RD, Kindermans M, Parmentier F, Carlier V et al.* First-in-human, double-blind, randomized phase 1b study of peptide immunotherapy IMCY-0098 in new-onset type 1 diabetes: an exploratory analysis of immune biomarkers. *BMC Med*. 2024 Jun 21; 22 (1): 259. doi: 10.1186/s12916-024-03476-y.

41. *Van Rampelbergh J, Achenbach P, Leslie R, Ali MA, Dayan C, Keymeulen B et al*. First-in-human, double-blind, randomized phase 1b study of peptide immunotherapy IMCY-0098 in new-onset type 1 diabetes. *BMC Med*. 2023 May 24; 21 (1): 190. doi: 10.1186/s12916-023-02900-z.
42. *Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A et al*. Teplizumab and β-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 7; 389 (23): 2151–2161. doi: 10.1056/NEJMoa2308743.
43. *Long SA, Thorpe J, DeBerg HA, Gersuk V, Eddy J, Harris KM et al*. Partial exhaustion of CD8 T cells and clinical response to teplizumab in new-onset type 1 diabetes. *Sci Immunol*. 2016 Nov; 1 (5): eaai7793. doi: 10.1126/sciimmunol.aai7793.
44. *Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL*. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β-Cell Function. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1; 46 (10): 1848–1856. doi: 10.2337/dc23-0675.
45. *Загайнов ВЕ, Мелешина АВ, Корнева КГ, Васенин СА, Загайнова ЕВ*. Трансплантационные технологии для лечения нарушений углеводного обмена. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 184–195. *Zagainov VE, Meleshina AV, Korneva KG, Vasenin SA, Zagaynova EV*. Transplantation technologies for treatment of carbohydrate metabolism disorders. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (1): 184–195. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-184-195.
46. *Wang S, Du Y, Zhang B, Meng G, Liu Z, Liew SY et al*. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell*. 2024 Oct 31; 187 (22): 6152–6164.e18. doi: 10.1016/j.cell.2024.09.004.
47. *Guan J, Wang G, Wang J, Zhang Z, Fu Y, Cheng L et al*. Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells. *Nature*. 2022 May; 605 (7909): 325–331. doi: 10.1038/s41586-022-04593-5.
48. *Wu J, Li T, Guo M, Ji J, Meng X, Fu T et al*. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue. *Cell Discov*. 2024 Apr 30; 10 (1): 45. doi: 10.1038/s41421-024-00662-3.
49. *Reichman TW, Ricordi C, Naji A, Markmann JF, Perkins BA, Wijkstrom M et al*. 836-P: Glucose-Dependent Insulin Production and Insulin-Independence in Type 1 Diabetes from Stem Cell–Derived, Fully Differentiated Islet Cells – Updated Data from the VX-880 Clinical Trial. *Diabetes*. 2023 Jun 23; 72 (Suppl 1): 836-P. doi: 10.2337/db23-836-P.
50. *Ермакова ПС, Черкасова ЕИ, Леньшина НА, Конев АН, Батенькин МА, Чесноков СА и др*. Современные технологии инкапсуляции островков Лангерганса поджелудочной железы для коррекции сахарного диабета 1-го типа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (4): 95–109. *Ermakova PS, Cherkasova EI, Lenshina NA, Konev AN, Batenkin MA, Chesnokov SA et al*. Modern pancreatic islet encapsulation technologies for the treatment of type 1 diabetes. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (4): 95–109. doi: 10.15825/1995-1191-2021-4-95-109.
51. *Ermakova P, Vasilchikova E, Baten'kin M, Bogomolova A, Konev A, Anisimova N et al*. Probing of New Polymer-Based Microcapsules for Islet Cell Immunoisolation. *Polymers (Basel)*. 2024 Aug 30; 16 (17): 2479. doi: 10.3390/polym16172479.
52. Sernova.com [Internet]. Sernova Announces New Positive Data from Phase I/II Trial Regarding Islet Survival and Function. Available from: https://sernova.com/press_releases/sernova-announces-new-positive-data-from-phase-i-ii-trial-regarding-islet-survival-and-function/.
53. Sernova.com [Internet]. Sernova Announces New Advancements of Conformal Coating Technology in Combination with the Cell Pouch System™ at the 2023 IPITA-IXA-CTRMS Joint Congress. Available from: https://sernova.com/press_releases/sernova-announces-new-advancements-of-conformal-coating-technology-in-combination-with-the-cell-pouch-system-at-the-2023-ipita-ixa-ctrms-joint-congress/.
54. Diatribe.org [Internet]. Vertex Releases New Data on Potential Cure for Type 1 Diabetes. Available from: https://diatribe.org/diabetes-medications/vertex-releases-new-data-potential-cure-type-1-diabetes.
55. Diatribe.org [Internet]. Deal Boosts Gene-Editing Technology Aiming to Cure Type 1 Diabetes. Available from: https://diatribe.org/diabetes-research/deal-boosts-gene-editing-technology-aiming-cure-type-1-diabetes.
56. Diatribe.org [Internet]. ViaCyte and CRISPR Introduce New Stem Cell Therapy for Type 1 Diabetes. Available from: https://diatribe.org/diabetes-research/viacyte-and-crispr-introduce-new-stem-cell-therapy-type-1-diabetes.
57. *Hu X, White K, Young C, Olroyd AG, Kievit P, Connolly AJ et al*. Hypoimmune islets achieve insulin independence after allogeneic transplantation in a fully immunocompetent non-human primate. *Cell Stem Cell*. 2024 Mar 7; 31 (3): 334–340.e5. doi: 10.1016/j.stem.2024.02.001.
58. Ir.sana.com [Internet]. Sana Biotechnology Announces Positive Clinical Results from Type 1 Diabetes Study of Islet Cell Transplantation Without Immunosuppression. Available from: https://ir.sana.com/news-releases/news-release-details/sana-biotechnology-announces-positive-clinical-results-type-1.
59. Diabetesvoice.org [Internet]. Can nanosensor technology and stem cell transplants revolutionise type 1 diabetes treatment? Available from: https://diabetesvoice.org/en/caring-for-diabetes/nanosensor-technology-and-stem-cell-transplants/.
60. *Soetedjo AAP, Lee JM, Lau HH, Goh GL, An J, Koh Y et al*. Tissue engineering and 3D printing of bioartificial pancreas for regenerative medicine in diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2021 Aug; 32 (8): 609–622. doi: 10.1016/j.tem.2021.05.007.
61. *Klak M, Łojszczyk I, Berman A, Tymicki G, Adamiok-Ostrowska A, Sierakowski M et al*. Impact of Porcine Pancreas Decellularization Conditions on the Quality of

Obtained dECM. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 29; 22 (13): 7005. doi: 10.3390/ijms22137005.

62. *Пономарева АС, Кирсанова ЛА, Баранова НВ, Сургученко ВА, Бубенцова ГН, Басок ЮБ и др.* Децеллюляризация фрагмента донорской поджелудочной железы для получения тканеспецифического матрикса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (1): 123–133. *Ponomareva AS, Kirsanova LA, Baranova NV, Surguchenko VA, Bubentsova GN, Basok YuB et al.* Decellularization of donor pancreatic fragment to obtain a tissue-specific matrix scaffold. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (1): 123–133. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-123-133.
63. *Скалецкая ГН, Скалецкий НН, Кирсанова ЛА, Бубенцова ГН, Севастьянов ВИ.* Внутриселезеночная имплантация тканеинженерной конструкции поджелудочной железы крысам с экспериментальным сахарным диабетом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (1): 134–141. *Skaletskaya GN, Skaletskiy NN, Kirsanova LA, Bubentsova GN, Sevastianov VI.* Intrasplenic implantation of tissue-engineered pancreatic construct in experimental diabetic rats. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (1): 134–141. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-134-141.
64. *Баранова НВ, Пономарева АС, Кирсанова ЛА, Никольская АО, Бубенцова ГН, Басок ЮБ, Севастьянов ВИ.* Функциональная эффективность клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы в экспериментальной модели сахарного диабета I типа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024; 26 (2): 94–104. *Baranova NV, Ponomareva AS, Kirsanova LA, Nikolskaya AO, Bubentsova GN, Basok YuB, Sevastianov VI.* Functional efficiency of pancreatic cell-engineered construct in an animal experimental model for type I diabetes. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (2): 94–104. doi: 10.15825/1995-1191-2024-2-94-104.
65. Eledon.com [Internet]. TEGOPRUBART's Multiple Mechanisms of Action Could Help Effectively Manage Immune Response. Available from: https://eledon.com/science/mechanism-of-action/.
66. Breakthrought1d.org [Internet]. Eledon Pharmaceuticals Announces Positive Initial Data from Subjects with Type 1 Diabetes Treated with Tegoprubart as Part of an Immunosuppression Regimen Following Islet Transplantation in Investigator-Initiated Trial at UChicago Medicine. Available from: https://www.breakthrought1d.org/for-the-media/press-releases/eledon-pharmaceuticals-announces-positive-initial-data-from-subjects-with-type-1-diabetes-treated-with-tegoprubart-as-part-of-an-immunosuppression-regimen-following/.

Статья поступила в редакцию 26.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 26.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-227-234

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСХОДНО-НАПОРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ОСЕВОГО НАСОСА В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОГО ДАВЛЕНИЯ

М.С. Носов[3], В.М. Захаревич[1, 2], Т.А. Халилулин[1, 2], О.А. Поздняков[1, 2], А.С. Бучнев[1]

[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 «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», Москва, Российская Федерация

Цель работы: провести исследование гидравлических характеристик осевого насоса в условиях, когда внешнее противодавление на выходе превышает напор, который насос в состоянии создать и определить расходно-напорные характеристики для такой ситуации. **Материалы и методы.** Для эксперимента был разработан и собран гидравлический стенд, способный развить противодавление на выходе насоса до 200 мм рт. ст. Измерения проводились для осевого насоса крови «Стрим Кардио» (Россия). Проведены серии экспериментов для различных скоростей вращения в интервале от 7500 до 10 000 об/мин. При этом начальное избыточное давление составляло 85, 100 и 120 мм рт. ст. **Результаты.** Полученные данные в ходе проведенных испытаний на гидравлическом стенде позволяют получить суммарную расходно-напорную характеристику с учетом зоны обратного потока, которая находится в отрицательном диапазоне расхода осевого насоса. При потоке через насос, равном 0 л/мин, перепад давления на насосе составляет 85 мм рт. ст., для перепада давления в 100 мм рт. ст. расход составляет –2,5 л/мин, а для давления в 120 мм рт. ст. –5 л/мин. Полученные расходно-напорные характеристики для зоны отрицательных значений расхода являются непрерывным продолжением характеристик насоса, сохраняя угол наклона и характер, близкий к линейному.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, система вспомогательного кровообращения, расход насоса, напор насоса, осевой насос, обратный поток.

STUDY OF THE HEAD-CAPACITY CURVES OF AN AXIAL PUMP UNDER HIGH BACK-PRESSURE CONDITIONS

M.S. Nosov[3], V.M. Zakharevich[1, 2], T.A. Khalilulin[1, 2], O.A. Pozdnyakov[1, 2], A.S. Buchnev[1]

[1] Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov University, Moscow, Russian Federation
[3] Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russian Federation

Objective: to study the hydraulic characteristics of an axial pump under conditions where the external back pressure at the outlet exceeds the maximum pressure generated by the pump, and to determine the corresponding head-capacity curves (HCC) in this operating mode. **Materials and methods.** A hydraulic test bench was designed and assembled for the experiments, capable of generating outlet back pressure up to 200 mmHg. Measurements were performed using axial blood pump Stream Cardio (Russia). A series of tests was conducted at rotational speeds ranging from 7,500 to 10,000 rpm. Initial excess pressures of 85, 100, and 120 mmHg were applied. **Results.** The experimental data obtained on the hydraulic test bench made it possible to determine the complete HCC of the axial pump, including the reverse-flow region corresponding to negative flow rates. At a flow rate of 0 L/min, the pressure drop across the pump was 85 mmHg. At a pressure drop of 100 mmHg, the flow rate reached –2.5 L/min,

Для корреспонденции: Носов Михаил Сергеевич. Адрес: 141701, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9.
Тел. (903) 265-92-50. E-mail: nosovmi@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail Nosov. Address: 9, Institutskiy pereulok, Dolgoprudny, Moscow, 141701, Russian Federation. Phone: (903) 265-92-50. E-mail: nosovmi@yandex.ru

and at 120 mmHg it reached –5 L/min. The HCC in the negative flow range represents a continuous extension of the pump characteristic curve, preserving a similar slope and exhibiting an approximately linear behavior.

Keywords: heart failure, mechanical circulatory support, pump flow rate, pump pressure, axial pump, reverse flow.

ВВЕДЕНИЕ

Имплантируемые системы вспомогательного кровообращения в настоящее время получили широкое распространение в мировой клинической практике для лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, являясь важным этапом перед пересадкой сердца или альтернативой трансплантации при наличии значимых противопоказаний [1]. На текущий момент в мире существует несколько коммерческих систем, широко используемых в медицинской практике. Наиболее распространенными в мировой практике являются системы HeartMate III, HeartMate II (Thoratec Corp, США), HeartWare (Medtronic, США) [2].

В настоящее время стало актуальным создание устройств, технические характеристики которых позволяют максимально долго использовать механическую поддержку кровообращения, при этом обеспечивают высокие показатели качества жизни пациентов. Важной технической характеристикой устройств механической поддержки кровообращения является расходно-напорная характеристика (РНХ), которая определяет зависимость перепада давления, создаваемого устройством, в зависимости от расхода. Основным фактором, определяющим характер РНХ, является конструкция проточной части системы нагнетания. Например, на рис. 1 приведены расходно-напорные характеристики насосов осевого типа HeartMate II, и центробежного типа HeartMate III в зоне характерного рабочего диапазона [3]. Для осевого насоса характерна более пологая зависимость, которую можно описать в виде гиперболической функции. В то же время для насоса центробежного типа, представителем которого является устройство HeartMate III, характерна логарифмическая зависимость ($y = \log_a x$, $0 < a < 1$). Анализ представленных характеристик показывает, что при одинаковом расходе, равном 3 л/мин, HeartMate II способен создать перепад давления около 70 мм рт. ст., а насос HeartMate III – примерно 85 мм рт. ст. Таким образом, при одинаковом значении расхода системы имеют различный перепад давления, следовательно, различное давление на выходе насоса, что и определяет различное влияние насосов на гемодинамику в указанном диапазоне. В оранжевой зоне (рис. 1) наблюдается выравнивание значений для обоих насосов. При расходе около 5 л/мин обе системы способны обеспечить перепад давления порядка 60 мм рт. ст. В данной точке влияние насосов на гемодинамику одинаковое. Таким образом, пульсация давления в аорте, возникающая в процессе сокращения миокарда в фазу систолы, параллельно с подключенным насосом центробежного типа HeartMate III оказывают меньшее влияние на объемный расход крови, в отличие от системы HeartMate II.

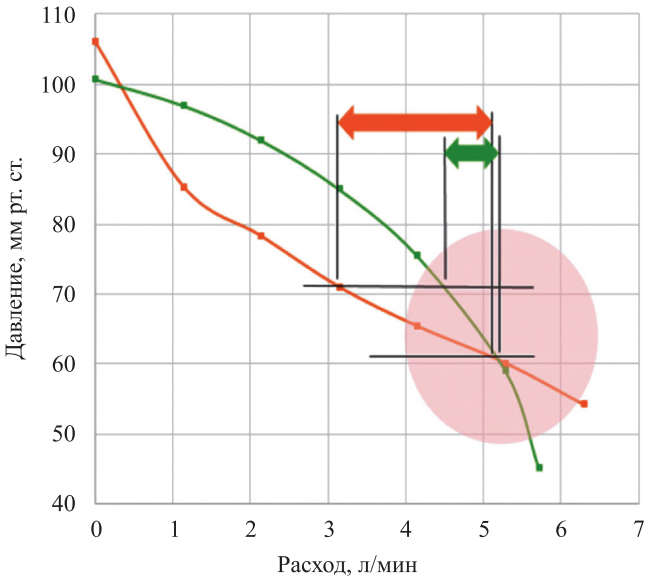


Рис. 1. Расходно-напорные характеристики насосов HeartMate II (9000 об/мин, оранжевая линия, осевой тип) и HeartMate III (5400 об/мин, зеленая линия, центробежный тип). Оранжевый круг показывает характерный рабочий диапазон

Fig. 1. Head-capacity curves of the HeartMate II (9,000 rpm; axial-flow pump, orange line) and HeartMate III (5,400 rpm; centrifugal-flow pump, green line). The orange circle indicates the typical operating range

На рис. 2 представлены РНХ осевого насоса левого желудочка (НЛЖ) сердца, входящего в медицинское изделие «Комплекс универсальный для механической поддержки насосной функции левого и правого желудочков сердца», ООО «Дона-М», Россия. Расходно-напорные характеристики представлены в виде семейства кривых, отражающих зависимость перепада давления, создаваемого НЛЖ, в зависимости от расхода для различных скоростей вращения ротора. В диапазоне скоростей 7500–10 000 об/мин при расходе 5 л/мин насос способен развивать перепад давления от 45 до 85 мм рт. ст. Снижение оборотов вращения ротора ниже 7500 об/мин приводит к снижению развиваемого насосом перепада давления.

В большинстве источников при описании РНХ речь идет, как правило, только о положительном

диапазоне расхода. Однако в реальных условиях в процессе работы насоса может возникнуть обратная ситуация. В условиях пульсирующего потока, создаваемого левым желудочком, может развиваться повышенное давление в аорте, превосходящее перепад давления, создаваемого насосом в данный момент времени. Это явление может приводить к обратному потоку через насос и требовать дополнительной коррекции и изучения.

Известны случаи, когда давление, создаваемое в системном кровотоке, в силу различных причин превышает развиваемое системой вспомогательного кровообращения давление [4–6]. Данная ситуация может быть изменена коррекцией в сторону увеличения оборотов ротора насоса, и как следствие, нормализацией гемодинамики. Например, для насоса НЛЖ при перепаде давления 100 мм рт. ст. для скорости вращения ротора 8500 об/мин, в соответствие с рис. 2, обеспечивается расход около 1 л/мин. При повышении давления выше 100 мм рт. ст. при скорости вращения ротора 8500 об/мин расход крови будет снижаться и может достичь отрицательных значений.

В ряде публикаций описаны случаи, когда снижение оборотов ротора насоса приводит к возникновению обратного потока крови через насос [7–10]. Ультразвуковое исследование данной ситуации для насоса HeartMate II выявило два спектра рис. 3. При каждом сердечном ударе возникает положительный спектр в фазу систолы и отрицательный спектр в

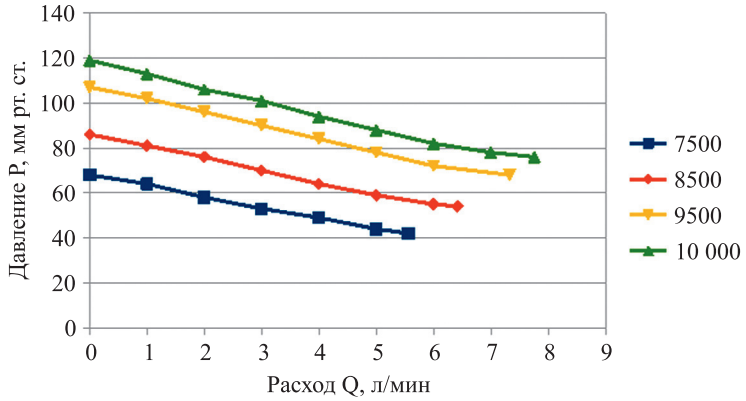


Рис. 2. РНХ осевого НЛЖ при различных оборотах ротора в рабочем диапазоне от 7500 до 10 000 об/мин. Ярко выражена пологая линейная зависимость для всех режимов работы, что характеризует высокую чувствительность расхода крови через насос к колебаниям давления в аорте

Fig. 2. Head-capacity curves of an axial pump at rotor speeds ranging from 7,500 to 10,000 rpm. A pronounced, nearly linear plateau is observed across all operating modes, indicating high sensitivity of pump blood flow to pressure fluctuations in the aorta

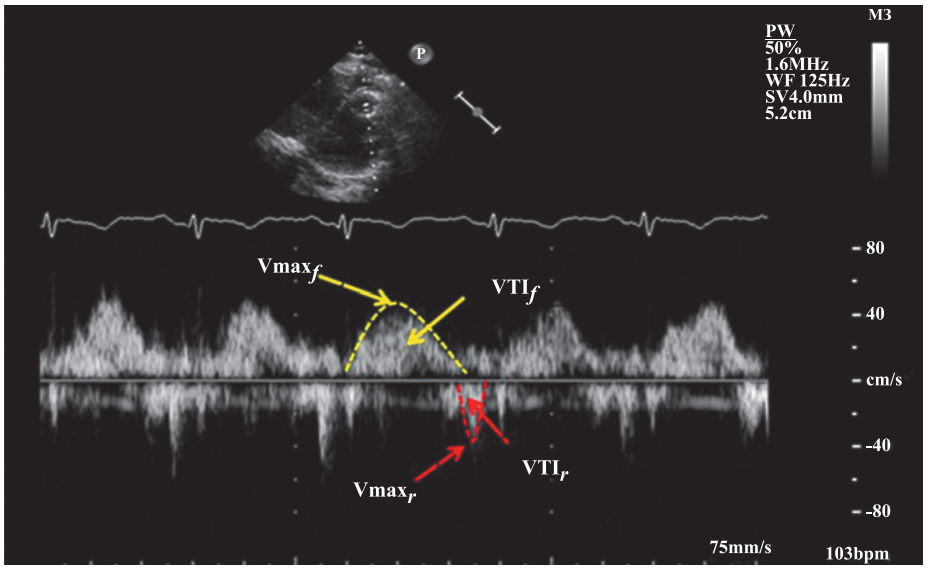


Рис. 3. Спектры сигналов для положительного потока (желтый) и для отрицательного потока (красный)

Fig. 3. Signal spectra for positive flow (yellow) and negative flow (red) regimes of the axial pump

момент снижения давления в левом желудочке в фазу диастолы [11].

В условиях нормальной работы сердца, в начале фазы диастолы, давление крови в аорте достигает высоких значений. При этом давление крови внутри левого желудочка остается низким, что обеспечивает наполнение желудочка. Аортальный клапан является препятствием для перетекания крови из аорты в левый желудочек. При использовании вспомогательного кровообращения создается альтернативный путь для потока крови из левого желудочка в аорту и обратно. Аналогично функции левого желудочка механическая система нагнетания создает поток крови в прямом направлении из левого желудочка в аорту. Однако в системе механической поддержки отсутствует клапанный механизм, что может привести к течению крови в обратном направлении из аорты в левый желудочек.

Поскольку насос работает параллельно с сердцем, в фазу диастолы может создаваться естественное давление между аортой и полостью желудочка, превышающее максимально возможное значение давления, которое может создать насос. Функция аортального клапана в условиях работы системы механической поддержки обеспечивается регулировкой режимов работы насоса. Необходимо обеспечить оптимальное давление на выходе насоса, которое соответствует положительному потоку крови при заданном расходе. Достижение необходимых показателей обеспечивается регулировкой скорости вращения ротора. Предельные значения давления и расхода при различных оборотах вращения ротора можно определить из его РНХ или посредством мониторинга системы управления насосом. Явление обратного потока является комплексной задачей, решение которой связано не только с оптимизацией работы системы механической поддержки, но и применяемыми методами лечения пациента, направленными на стабилизацию системного давления медикаментозными средствами.

Целью настоящего исследования является оценка функционирования осевого насоса в условиях, когда системное давление выше давления, создаваемого на выходе насоса, определение параметров РНХ, при которых возникает вероятность формирования обратного потока, и разработка рекомендаций для оптимизации оборотов вращения ротора насоса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования параметров работы насоса при высоком противодавлении на выходе был разработан испытательный стенд (рис. 4).

Используются две емкости (бак 1 и бак 2), соединенные магистралью из гибкой трубки диаметром $^1/_2$ дюйма. В разрыв магистрали установлен исследуемый осевой насос крови (насос). Направление положительного потока при работе насоса указано на рисунке стрелкой. На магистраль установлен блок из двух ультразвуковых датчиков расхода (на схеме показаны как расходомер) (SONOFLOW CO.55/160, Германия). Поскольку каждый датчик измеряет расход в магистрали только в одном направлении, для измерения положительных и отрицательных значений расхода датчики объединены в блок и подключены во встречном направлении. Перепад давления на входе и выходе насоса измеряется при помощи дифференциального датчика давления (Motorola MPX5050, Япония). Бак 1 имеет встроенный ручной пневматический насос и герметичную конструкцию, что позволяет обеспечить необходимое избыточное давление жидкости в резервуаре. Давление жидкости контролируется посредством измерения давления воздуха над поверхностью при помощи механического стрелочного манометра. Показания датчиков расхода, датчика давления, а также усредненного тока

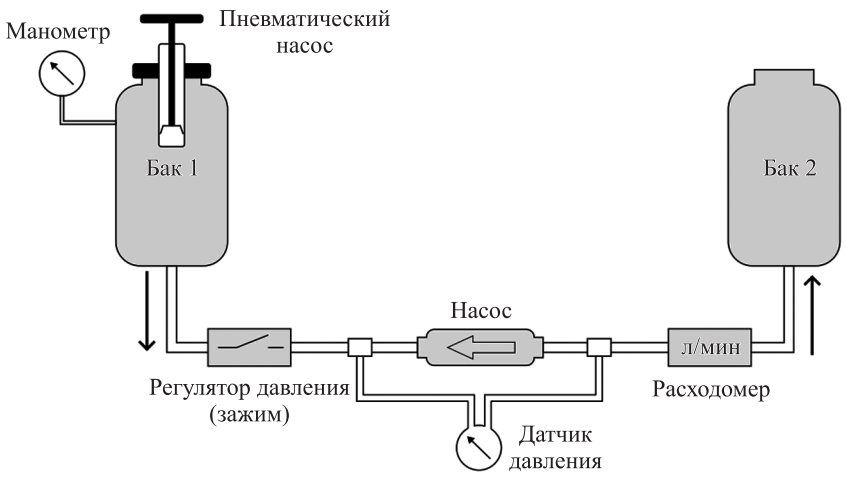


Рис. 4. Схема испытательного стенда

Fig. 4. Schematic diagram of the hydraulic test bench

обмоток ротора (являющегося функцией момента, развиваемого ротором), усредненного значения оборотов ротора и показатели общего тока насоса системы нагнетания при помощи модуля аналого-цифрового преобразователя (модуль E14-140 производства компании LCARD) записываются в текстовый файл на персональный компьютер (ПК) с частотой 20 Гц для дальнейшей обработки и анализа с применением специализированного программного обеспечения.

Герметичный бак 1 заполняется дистиллированной водой в объеме 10 л из расчета полного заполнения системы и удаления воздуха из магистрали. Заполненные водой магистрали и осевой насос с помощью регулятора давления (Регулятор давления) на выходе насоса полностью перекрываются. При помощи ручного пневматического насоса создается начальное избыточное давление внутри бака 1. Осевой насос запускался на оборотах, заданных с помощью блока управления. При достижении необходимого начального давления в баке 1 регулятор давления полностью открывается и начинается поток жидкости из бака 1 в бак 2 через насос до момента установления равновесия, когда значение потока становится равным нулю. При этом насос работает с перепадом давления, соответствующим номинальным значениям гидравлической машины. Результаты эксперимента фиксировались в текстовом файле на ПК, которые в дальнейшем обрабатывались при помощи специализированного программного обеспечения.

Были проведены серии экспериментов для скоростей вращения от 7500 до 10 000 об/мин. При этом начальное избыточное давление составляло от 85 до 200 мм рт. ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характерная зависимость обратного расхода Q (л/мин) и избыточного противодавления P (мм рт. ст.) при скорости вращения ротора 8500 об/мин от времени представлена на рис. 5.

На рисунке можно выделить 4 фазы.

1. Фаза 1 (0–25 с). Равновесие перед началом эксперимента, когда магистраль перекрыта, расход равен нулю, при этом перепад давления на насосе составляет 85 мм рт. ст., что полностью соответствует значениям РНХ насоса при скорости вращения ротора 8500 об/мин (рис. 2).
2. Фаза 2 (25–26 с). Переходный процесс при открытии магистрали. Давление на выходе насоса резко возрастает, при этом обратный расход резко увеличивается по причине высокого противодавления. Значение обратного расхода находится в диапазоне отрицательных значений, что обозначает наличие обратного потока. На вход насоса поступает жидкость из бака 1, где предварительно было создано повышенное давление (200 мм рт. ст.), что значительно превышает перепад давления 85 мм рт. ст. в соответствии с РНХ для насоса, работающего при скорости вращения ротора 8500 об/мин. Жидкость поступает через насос из области с высоким давлением (бак 1) в область с низким давлением (бак 2).
3. Фаза 3 (26–35 с). Процесс устойчивого обратного течения жидкости. Данная фаза характеризует явление обратного потока при постоянных параметрах работы системы: давление, расход, что соответствует целям эксперимента. Давление

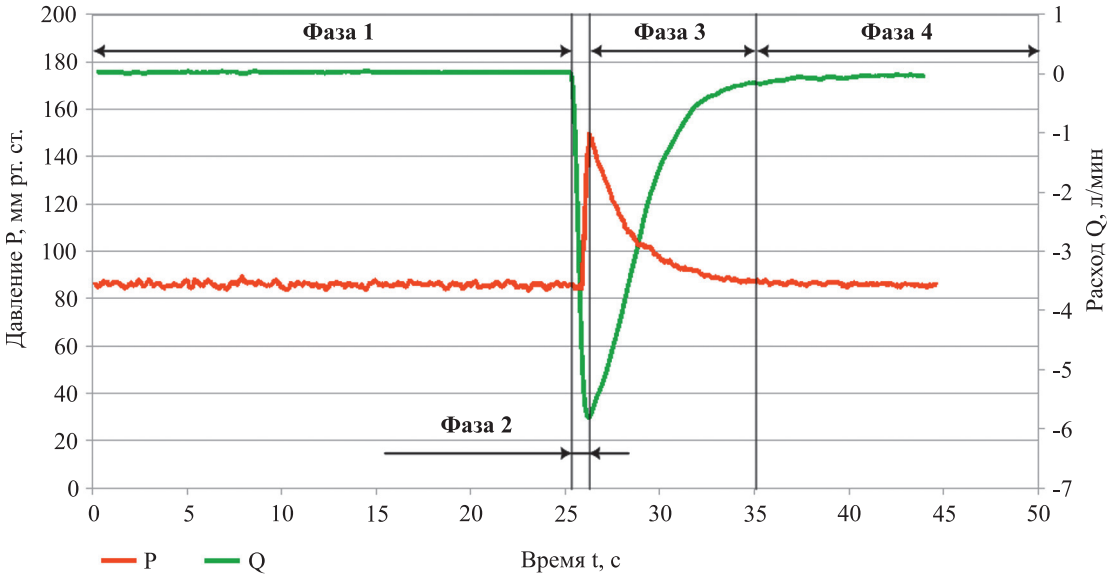


Рис. 5. Данные зависимости обратного расхода через насос при избыточном противодавлении (8500 об/мин, начальное давление 200 мм рт. ст.) после математической обработки

Fig. 5. Reverse flow rate through the axial pump under excess back pressure (rotational speed 8,500 rpm; initial back pressure 200 mmHg) after mathematical processing

жидкости в баке 1 постепенно снижается из-за падения уровня жидкости, и соответственно, снижения давления воздуха.

Таблица

Значения обратного потока при различных скоростях вращения ротора насоса

Reverse flow values at different pump rotor speeds

Обороты ротора насоса (об/мин)	Перепад давления P (мм рт. ст.)	Расход Q (л/мин)
7500	100	–5
7500	90	–4
7500	80	–3
7500	75	–2
7500	70	–1
7500	65	–0,1
8000	110	–5
8000	95	–4
8000	90	–3
8000	85	–2
8000	81	–1
8000	75	–0,1
9000	127	–5
9000	116	–4
9000	112	–3
9000	106	–2
9000	104	–1
9000	97	–0,1
10 000	150	–5
10 000	140	–4
10 000	136	–3
10 000	132	–2
10 000	124	–1
10 000	121	–0,1

4. Фаза 4 (после 35 с). При снижении давления жидкости в резервуаре до 85 мм рт. ст. обратный поток прекращается. В данной фазе насос развивает расчетное значение перепада давления 85 мм рт. ст. для скорости вращения 8500 об/мин, в соответствии с РНХ. При этом поток жидкости в прямом и обратном направлении не происходит, т. е. расход равен нулю. При этих параметрах работа насоса имитирует функцию закрытого аортального клапана при системном давлении 85 мм рт. ст. В этой ситуации снижение системного давления приведет к нагнетанию крови в аорту, а увеличение – к возникновению обратного потока.

Данные, полученные по результатам исследования (фаза 3), позволяют построить зависимость P(Q) и получить РНХ для зоны отрицательных значений. На рис. 6 представлены значения перепада давления, создаваемого насосом (P) в зависимости от обратного потока (Q) при различных значениях исходного давления (от 85 до 200 мм рт. ст.), создаваемого в резервуаре (бак 1) и постоянной скорости вращения 8500 об/мин.

При потоке через насос, равном 0 л/мин, перепад давления на насосе составляет 85 мм рт. ст., для перепада давления в 100 мм рт. ст. расход составляет –2,5 л/мин, а для давления в 120 мм рт. ст. –5 л/мин. При дальнейшем возрастании обратного потока перепад давления увеличивается линейно. Как видно из графика 6, начальное давление лишь расширяет охватываемый диапазон измерения, при этом близкие к линейному характеру значения РНХ не изменяются.

Полученные данные значений перепада давления и расхода для разных скоростей вращения ротора насоса сведены в таблицу.

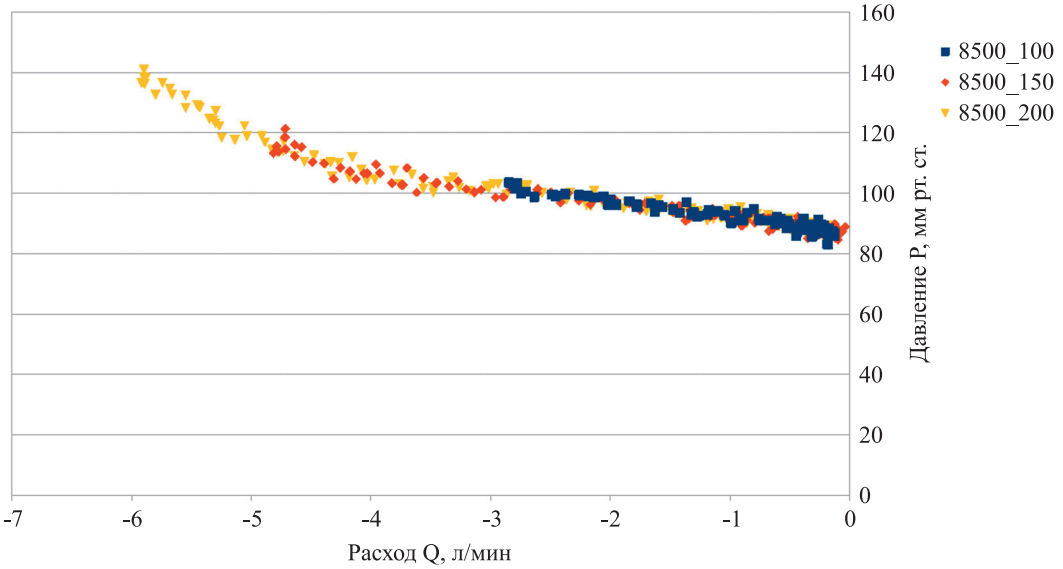


Рис. 6. РНХ при 8500 об/мин и различных значениях исходного давления

Fig. 6. Head-capacity curves at a rotational speed of 8,500 rpm under different initial pressure conditions

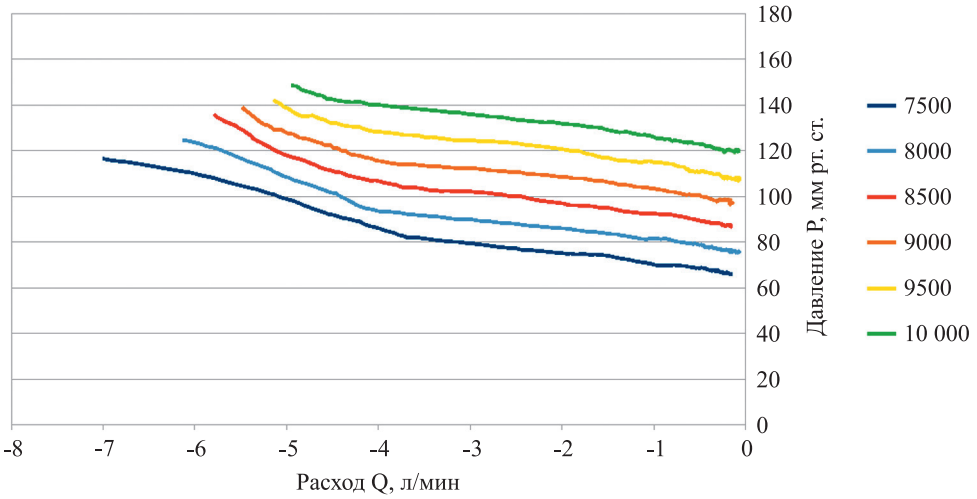


Рис. 7. РНХ насоса в отрицательном диапазоне расхода

Fig. 7. Head-capacity curves in the negative flow range

Итоговые РНХ в зоне обратного потока для всех проведенных экспериментов изображены на рис. 7.

Анализ полученных данных с использованием ранее известных РНХ (рис. 2) позволяет получить суммарную РНХ с учетом зоны обратного потока, которая находится в отрицательном диапазоне расхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований получены РНХ осевого насоса для устройства механической поддержки кровообращения при различных величинах противодавления на выходе для полного диапазона оборотов вращения ротора. Характер кривых для зоны обратного потока совпадает с ранее полученными РНХ. Диапазон отрицательных расходных характеристик ограничивался возможностями применяемого оборудования. В зоне отрицательных потоков сохраняется зависимость от перепада давления, что позволяет при необходимости определять величину обратного потока (л/мин) в зависимости от скорости вращения ротора и величины системного давления. Таким образом, проведенные исследования РНХ имеют практическое применение и являются актуальными для оптимизации параметров механической поддержки кровообращения.

Полученные результаты отрицательных значений для расхода являются непрерывным продолжением РНХ для положительного диапазона (рис. 2), сохраняя угол наклона характеристики. В условиях применения системы вспомогательного кровообращения совместно с работающим сердцем образование обратного потока из аорты в полость левого желудочка в момент диастолы может вызывать снижение эффективности работы системы в целом, с непрогнозируемыми изменениями гемодинамики и развитием осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие обратного потока с использованием осевого насоса системы механической поддержки кровообращения является, по данным зарубежных авторов, важным фактом, который может приводить к негативным последствиям [4, 7, 10]. Данное наблюдение подтверждается результатами настоящего исследования.

Несмотря на актуальность данной проблематики, обратный поток мало учитывается при оптимизации режимов работы системы вспомогательного кровообращения, в том числе в широко распространенных системах различного типа.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD et al.* Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Apr; 29 (4 Suppl): S1–S39.
2. *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.
3. *Heatley G, Sood P, Goldstein D, Uriel N, Cleveland J, Middlebrook D et al.* MOMENTUM 3 Investigators. Clinical trial design and rationale of the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) investigational device exemption clinical study protocol. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Apr; 35 (4): 528–536.

4. *Nakata K, Ohtsuka G, Yoshikawa M, Takano T, Glueck J, Fujisawa A et al*. A new control method that estimates the backflow in a centrifugal pump. *Artif Organs*. 1999 Jun; 23 (6): 538–541.
5. *Rungsirigulnan C, Laohasurayodhin R, Tuanthammaruk T, Chusri Y, Diloksumpan P, Naiyanetr P*. Analysis of backflow within an external centrifugal blood pump for ventricular assist device. *The 6th 2013 Biomedical Engineering International Conference*. Amphur Muang, Thailand, 2013: 1–4.
6. *Sunagawa G, Byram N, Karimov JH, Horvath DJ, Moazami N, Starling RC et al.* In vitro hemodynamic characterization of HeartMate II at 6000 rpm: Implications for weaning and recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Aug; 150 (2): 343–348.
7. *Tchantchaleishvili V, Luc JGY, Cohan CM, Phan K, Hübbert L, Day SW, Massey HT*. Clinical Implications of Physiologic Flow Adjustment in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *ASAIO J*. 2017 May/Jun; 63 (3): 241–250.
8. *Petrou A, Monn M, Meboldt M, Schmid Daners M*. A Novel Multi-objective Physiological Control System for Rotary Left Ventricular Assist Devices. *Ann Biomed Eng*. 2017 Dec; 45 (12): 2899–2910.
9. *Heilman M, Capone C, Kolenik S, Moore D, Parisi C, Prem E et al*. Method and apparatus for providing limited back-flow in a blood pump during a non-pumping state. US Patent US20030144574A1.
10. *Buck GL, Nazarian RA.* Terumo Cardiovascular System Corporation, Blood pumping system with backflow warning, US patent NO: 5,171,212.
11. *George RS, Sabharwal NK, Webb C, Yacoub MH, Bowles CT, Hedger M et al.* Echocardiographic assessment of flow across continuous-flow ventricular assist devices at low speeds. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Nov; 29 (11): 1245–1252.

Статья поступила в редакцию 23.10.2025 г.
The article was submitted to the journal on 23.10.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-235-241

ЦИЛИНДРИЧЕСКИЙ ПРОТЕЗ ДЛЯ ТРИКУСПИДАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И НЕДОСТАТКИ ИМПЛАНТАТА

С.И. Бабенко, А.С. Сачков, Д.В. Бритиков, М.Н. Соркомов, Р.Р. Муратов, И.С. Хайитматов, Д.А. Титов

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

Протезирование трикуспидального клапана при первичной недостаточности достаточно редкая операция. Протезом выбора остается биологический протез, поскольку он не требует антикоагулянтной терапии, и как ожидалось, подвержен более медленной дегенерации, чем в митральной или аортальной позиции. Однако срок службы протезов все же ограничен, особенно это касается молодых пациентов. Механические протезы требуют жесткой антикоагулянтной терапии в связи с достаточно низким кровотоком в правых отделах сердца. Наиболее сложная ситуация при выборе протеза у пациентов с инфекционным эндокардитом и абсцессом фиброзного кольца. Целью исследования было проанализировать результаты экспериментальных исследований цилиндрического протеза и первого клинического опыта в мировой практике. Создание новых моделей протезов с использованием инертного и более долговечного материала позволит решить проблемы имплантата для трикуспидальной позиции, оптимизировать операционный процесс и улучшить качество жизни пациентов в отдаленном периоде.

Ключевые слова: недостаточность трикуспидального клапана, цилиндрический протез, биопротезирование, инфекционный эндокардит.

CYLINDRICAL PROSTHETIC VALVES FOR THE TRICUSPID POSITION: PROSPECTS AND LIMITATIONS

S.I. Babenko, A.S. Sachkov, D.V. Britikov, M.N. Sorkomov, R.R. Muratov, I.S. Khayitmatov, D.A. Titov

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

Tricuspid valve (TV) replacement for primary regurgitation is a relatively rare procedure. Bioprosthetic valves are generally preferred because they do not require anticoagulant therapy and tend to degenerate more slowly in the tricuspid position than in the mitral or aortic positions; however, their durability remains limited, particularly in young patients. In contrast, mechanical prosthetic valves require rigorous anticoagulant therapy due to low blood flow in the right heart chambers. Prosthesis selection is especially challenging in cases of infective endocarditis with fibrous annular abscess. The aim of this study is to analyze experimental data on cylinder valves and to review the first clinical experiences reported worldwide. The development of new prosthesis models using inert and more durable materials may address current limitations of TV implants, optimize surgical techniques, and improve patient quality of life in the long-term.

Keywords: tricuspid regurgitation, cylinder valves, bioprosthetic valves, infective endocarditis.

Тяжелая первичная недостаточность трикуспидального клапана, вызванная инфекционным эндокардитом, чаще всего связана с инфекцией на фоне имплантации электродов для кардиостимулятора, длительным стоянием внутривенных катетеров при хроническом диализе и онкологических заболеваниях или при злоупотреблении внутривенными наркотическими препаратами. Известно, что механические протезы в трикуспидальной позиции в большей степени подвержены тромбозу из-за невысокой скорости кровотока, биологические протезы склонны к дегенерации и кальцинозу, особенно у молодых пациен-

Для корреспонденции: Соркомов Максим Нюргустанович. Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135. Тел. (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

Corresponding author: Maxim Sorkomov. Address: 135, Rublevskoe shosse, Moscow, 121552, Russian Federation. Phone: (495) 414-78-49. E-mail: sorcommn@gmail.com

тов, кроме того, ни один искусственный клапан не соответствует истинной эллипсоидной форме кольца трикуспидального клапана и не предназначен специально для этой позиции. Протезирование трикуспидального клапана нередко осложняется поперечной блокадой из-за близости треугольника Коха в области септальной створки. Кроме того, риск рецидива эндокардита после протезирования клапана, особенно у инъекционных наркоманов, остается достаточно высоким.

Концепция цилиндрического протеза для атриовентрикулярного клапана сердца была впервые предложена James Cox et al. [1] в конце 80-х годов прошлого столетия на основе гипотезы, что естественные клапаны сердца функционируют как простые трубки, стенки которых сжимаются под воздействием внешнего давления. Авторами был протестирован целый ряд материалов, в том числе ранний экспериментальный материал из подслизистой оболочки тонкого кишечника свиньи, в качестве имплантата как для митрального, так и для трикуспидального клапанов. Исследование показало адекватную способность трубчатой конструкции восстанавливать нормальную гемодинамику транспротезного потока.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦИЛИНДРИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА

В 2013 году Fallon et al. [2] опубликовали результаты небольшого исследования по имплантации цилиндрического протеза, созданного из CorMatrix ECM, в трикуспидальную позицию на модели овцы. Результаты эхокардиографического исследования, макро- и микроскопический гистологический анализ показали, что цилиндрический клапан может функционировать как полноценный биопротез трикуспидального клапана в течение более 12 месяцев без дегенерации или развития кальциноза. Гистологическое исследование эксплантированного материала также показало наличие признаков эндотелизации и адаптивного ремоделирования тканей.

В 2016 году проведено исследование Diana M. Ropcke et al. [3], целью которого было имплантировать цилиндрический трансплантат из внеклеточного матрикса в трикуспидальную позицию клапана свиньи и оценить его биомеханические и физиологические характеристики в сравнении с естественным трикуспидальным клапаном. Кольцо трикуспидального клапана цилиндрического протеза после имплантации оказалось меньше по площади и длине окружности, хотя размер протезов был рассчитан таким образом, чтобы воспроизвести естественное кольцо трикуспидального клапана, и оно соответствовало максимальному показателю длины окружности кольца нативного клапана. В среднем длина окружности цилиндрического клапана оказалась на 20% меньше, авторы объяснили это конструкцией протеза и хирургической техникой. Анализ естественной геометрии кольца трикуспидального клапана в исследовании согласуется с другими наблюдениями и позволяет предположить, что в систолу кольцо приобретает многоплоскостную форму.

Chia-Pei Denise Hsu et al. из международного университета Флориды (США) провели исследование по изучению гемодинамических параметров на цилиндрических протезах в трикуспидальной и митральной позициях. 26-миллиметровый цилиндрический клапан PSIS (CorMatrix Cardiovascular) был пришит к изготовленному на заказ держателю клапана, напечатанному на 3D-принтере. Гидродинамические испытания клапанов проводились с помощью системы дублирования импульсов (Vivitro Labs) с использованием 0,9%-ного физиологического раствора. Датчик потока был установлен между правым предсердием и желудочком, а датчики давления установлены в правом предсердии, желудочке и аорте. В тестах использовалась частота сердечных сокращений 70 ударов в минуту, с ударным объемом 50 мл для трикуспидального клапана и 71,4 мл для митрального клапана. Исследование показало, что трансклапанный градиент давления на трикуспидальном цилиндрическом протезе составил 3,97 мм рт. ст., а коэффициент регургитации всего 7,70% [4].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЦИЛИНДРИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ

John S.K. Murala et al. в 2016 году [5] опубликовали случай имплантации цилиндрического протеза, созданного вручную в условиях операционной 15-месячному (весом 10 кг) ребенку мужского пола с атрезией легочной артерии, после 2 процедур баллонной вальвулопластики легочной артерии, за которыми последовала открытая реконструкция трикуспидального клапана. У ребенка сохранялась тяжелая трикуспидальная недостаточность и стеноз, и недостаточность клапана легочной артерии. Первоначальная попытка повторной пластики трикуспидального клапана привела к дальнейшему ухудшению состояния, и было принято решение протезировать. Фиброзное кольцо трикуспидального клапана составляло 20 мм. Низкая эффективность каркасных биопротезов в этой возрастной группе хорошо известна. Поэтому хирурги приняли решение сконструировать цилиндрический клапан из ткани CorMatrix в условиях операционной в качестве альтернативного протеза, посчитав, что это может позволить в будущем установить транскатетерный клапан. Край цилиндра клапана CorMatrix был загнут примерно на 3 мм, чтобы сформировать двухслойное «шовное кольцо». Длина цилиндра составляла 24 мм (1,2 × диаметр). Дистально цилиндр был пришит к 3 папиллярным

мышцам с помощью матрасных полипропиленовых швов. «Шовное кольцо» было пришито к кольцу клапана с помощью непрерывного полипропиленового шва. Однако при заполнении желудочка возникла значимая центральная регургитация. Процедура была выполнена повторно с использованием нового цилиндра длиной 35 мм (1,7 × диаметр), что привело к созданию работоспособного клапана с хорошими гемодинамическими параметрами и отсутствием регургитации.

Marc W. Gerdisch et al. [6] опубликовали в 2014 году первый опыт имплантации цилиндрического протеза из материала CorMatrix в трикуспидальную позицию 19 пациентам с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана, у 11 из них болезнь была в активной стадии. Для оценки степени разрушения, определения длины хорд и диаметра нативного клапана использовалась предоперационная эхокардиография. Для формирования самого цилиндрического протеза из листа CorMatrix был изготовлен цилиндр с диаметром, соответствующим диаметру естественного размера фиброзного кольца пациента. Длина трубки определялась либо по данным эхокардиографии как расстояние от кольца до кончиков сосочковых мышц, либо по стандарту – 120% от диаметра цилиндра. После пережатия аорты, защиты миокарда и остановки сердечной деятельности все инфицированные участки иссекались до здоровой ткани. Для размещения цилиндра (рис. 1) были определены 3 точки прикрепления в желудочке. Поскольку количество и расположение сосочковых мышц правого желудочка различались, были выбраны 3 точки прикрепления сосочковых мышц, расположенные примерно на равном расстоянии друг от друга под углом 120°. Передняя сосочковая мышца обычно служила ориентиром при выборе других точек фиксации. В зависимости от состояния подклапанных структур после удаления омертвевших тканей и предпочтений хирурга шов накладывался на кончики, основание или тело выбранных сосочковых мышц. Крепления производились путем наложения матрасных швов (обычно 4-0 или 5-0 из полипропилена или полиэстера) с прокладками или без них. Авторы отметили несколько интересных технических особенностей. Так, например, несмотря на то что в нескольких случаях потребовалось полное иссечение септальной створки, полной поперечной блокады сердца ни у кого не возникло. Это может быть существенным преимуществом по сравнению со стандартной имплантацией искусственного протеза. Цилиндрическая конструкция клапана пришивается к кольцу по окружности непрерывным швом. Потенциальным преимуществом цилиндрической конструкции также является сохранение формы фиброзного кольца и конусообразной формы правого желудочка, даже если была необходимость удалить все инфицированные хорды. У всех пациентов, кроме одного, в исследовании недостаточность возникла недавно и ремоделирование правого желудочка еще не произошло. Госпитальных смертей в этом

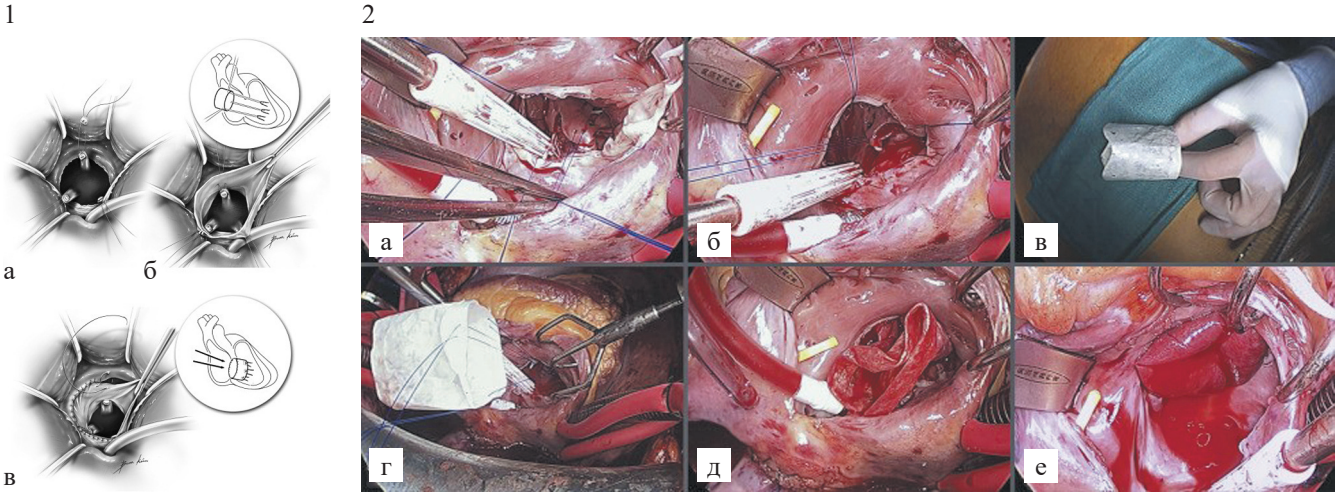


Рис. 1: 1 – схематическое изображение операции (а – наложение швов на сосочковые мышцы, б – фиксирование швов к нижнему краю протеза, в – фиксирование швов к фиброзному кольцу); 2 – интраоперационный вид этапов операции (а и б – наложение швов в точках прикрепления сосочковых мышц, в – внеклеточный матриксный клапан перед имплантацией, г – дистальный край клапана прикреплен к точкам прикрепления, д – проксимальный край клапана пришит по окружности к кольцу, е – демонстрация работы клапана при инсуффляции физраствора)

Fig. 1: 1 – schematic representation of the operation (а – suturing the pappilary muscles, б – fixing the suturers to the lower edge of the prosthesis, в – fixing the sutures to the rings); 2 – intraoperative view of the stages of the operation (а, б – suturing at the papillary muscle attachment points, в – extracellular matrix valve prior to implantation, г – distal edge of the valve secured to the attachment points, д – proximal edge of the valve circumferentially sutured to the annulus, е – demonstration of valve function during saline insufflation)

исследовании не было. У одного пациента произошел отрыв сосочковой мышцы во время операции, у второго через 7 дней после операции, в обоих случаях была выполнена успешная коррекция. Еще одному пациенту в связи с дисфункцией цилиндра через 22 месяца имплантировали ксеноперикардиальный каркасный протез. Через 6 месяцев на одном цилиндре развилась грибковая инфекция у пациента с наркотической зависимостью в анамнезе, пациенту вновь был имплантирован цилиндр из CorMatrix. У остальных пациентов при сроках наблюдения до 18 месяцев функция цилиндра была хорошая, без признаков недостаточности.

В 2019 году Anna H. Hue et al. опубликовали случай хирургического лечения активного эндокардита трикуспидального клапана у пациентки 23 лет с наркотической зависимостью. На первой операции ей был имплантирован в трикуспидальную позицию каркасный протез из ксеноткани, однако в связи с наличием циркулярного абсцесса через шесть недель развился эндокардит биологического протеза с массивными вегетациями. Учитывая анатомические особенности по данным эхокардиографии, пациентке на второй операции был смоделирован интраоперационно цилиндрический протез из ткани CorMatrix. Длина окружности протеза равнялась диаметру кольца трикуспидального клапана, умноженному на число Пи, а длина – диаметру кольца ТК, умноженному на 1,3. Точки крепления к папиллярным мышцам были определены примерно на 120 градусов друг от друга. Места крепления к папиллярным мышцам также были укреплены прокладками из ткани CorMatrix. Проксимальный край цилиндра подшивался к фиброзному кольцу трикуспидального клапана непрерывным швом. Эхокардиография на 5-е сутки после операции показала минимальную регургитацию на протезе. Через 11 недель пациентка вновь была обследована. Обследование показало отличную работу цилиндрического клапана, отсутствие регургитации. Пациентка хорошо себя чувствовала, инфекция была полностью купирована, и она вернулась к работе и учебе. Авторы считают преимуществом цилиндрического протеза возможность минимального использования небиологического материала. Но и при описании этого случая невозможно сделать окончательные выводы без изучения отдаленных результатов [7].

СИНТЕТИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ КАРКАСЫ ДЛЯ КЛАПАННОЙ ХИРУРГИИ

В последние годы в тканевой инженерии и регенеративной медицине при создании тканей и органов, заселяемых аутологичными или стволовыми клетками, чтобы преодолеть иммунологические барьеры, применяются различные синтетические и натуральные каркасы. После имплантации синтетических каркасов в организм человека иммунная система запускает реакцию на инородное тело, которая начинается с миграции нейтрофилов и макрофагов и сопровождается выработкой воспалительных цитокинов в месте имплантации. Следовательно, большинство синтетических трансплантатов покрываются плотной фиброзной капсулой и изолируются от человеческого организма. Реакция на инородное тело может сохраняться до тех пор, пока трансплантат полностью не разрушится или не будет удален. В противном случае может возникнуть хроническое воспаление [8].

Тканеинженерные децеллюляризованные каркасы внеклеточного матрикса обладают большим потенциалом для решения проблемы нехватки доноров, а также иммунологического отторжения. Каркас внеклеточного матрикса (КВМ) – это материал, получаемый из различных тканей. Предполагается, что эти материалы внеклеточного матрикса служат временным биологическим каркасом, который позволяет собственным клеткам пациента заселять и восстанавливать ткани. Уже доказано, что они способствуют конструктивному ремоделированию многих различных тканей как в доклинических исследованиях на животных, так и в клинических на людях. Несколько факторов влияет все же на иммунный ответ хозяина против децеллюляризованных тканей. Основными можно считать эффективность децеллюляризации и применяемый метод, тканевое происхождение имплантата, место имплантации и особенности реципиента. Децеллюляризация, как ключевой процесс при изготовлении КВМ, удаляет иммуногенные клеточные материалы и значительно снижает иммуногенность и таким образом повышает биосовместимость полученных каркасов. Однако применение этих биокаркасов по-прежнему сопряжено с серьезными иммунологическими проблемами. Децеллюляризация определяется как удаление ДНК и других клеточных материалов при сохранении конфигурации и состава внеклеточного матрикса. Это наиболее эффективный метод снижения иммуногенности тканей и органов. Однако неполное удаление клеточных компонентов в процессе децеллюляризации может спровоцировать сильные иммунные реакции после имплантации. Но с другой стороны, полное удаление клеточных материалов может сопровождаться тоже нежелательными последствиями. Некоторые протоколы повреждают ультраструктуру децеллюляризованных каркасов, что может оказать пагубное воздействие на функцию каркаса, его долговечность и регенеративные свойства. Таким образом, проблемы, связанные с иммуногенностью каркасов КВМ, содержат несколько разделов. Во-первых, протоколы децеллюляризации должны быть скорректированы для эффективного удаления клеточных мате-

риалов и лучшего сохранения КВМ и поддержания его целостности; во-вторых, требуются эффективные методы для устранения оставшихся антигенов после децеллюляризации; в-третьих, необходимо разработать практические меры обнаружения и более эффективные методы промывания для устранения остатков цитотоксических агентов; в четвертых, ткани должны быть получены из более иммуносовместимых источников; в пятых, скорость разложения децеллюляризированного каркаса должна быть скорректирована таким образом, чтобы избежать либо реакции на чужеродное тело и хронический иммунный ответ, либо ускоренного высвобождения врожденных цитокинов и отказа трансплантата. Кроме того подходящий метод стерилизации должен быть подобран таким образом, чтобы минимизировать повреждение децеллюляризированного каркаса [9–11].

При изучении отдаленных результатов использования каркаса из внеклеточного матрикса для реконструктивной хирургии врожденных пороков сердца в исследовании Massimo A. Padalino et al. оказалось, что 5 из 13 пациентов (38,4%), которым была выполнена реконструкция клапана, нуждались в повторной операции по замене клапана уже в среднем через 25,2 месяца. Авторы сделали вывод, что долговечность КВМ, по-видимому, ниже, чем у аутологичного перикарда [12]. Хотя гибкость и тонкость каркаса КВМ можно считать преимуществом для пациентов с низким весом, поскольку даже аутологичный перикард может быть слишком толстым и объемным в таких «миниатюрных» анатомических структурах, а возможность его заселения аутологичными клетками многообещающей. Кроме того, хирургическое внедрение КВМ в жизнеспособную ткань нативного клапана (аугментация) может способствовать регенерации и ремоделированию тканей. Напротив, расширение створок с помощью внеклеточного матрикса на диспластичном клапане может привести лишь к инфильтрации воспалительными клетками и утолщению неоинтимального слоя без какого-либо клеточного ремоделирования.

Гистологический анализ сравнения двух материалов CorMatrix и аутоперикард заметно различался в исследовании Abbas Haider Zaidi et al., проведенном в педиатрическом кардиологическом центре Бостона. Материал CorMatrix оставался неповрежденным, и его внешний вид практически не менялся в течение всего периода наблюдения. Однако в нем шел интенсивный воспалительный процесс, который не ослабевал в течение ≤9 месяцев и включал в себя значительное количество эозинофилов и гигантских клеток. Авторы не наблюдали признаков ремоделирования или резорбции материала, а также появления ткани, напоминающей нативный клапан. Во многих случаях на субстанции образовывалась толстая неоинтима, что указывало на то, что CorMatrix был покрыт оболочкой. Напротив, аутологичный перикард не вызывал значительной воспалительной реакции. Одним из возможных объяснений может быть то, что образцы перикарда находились на месте гораздо дольше, чем CorMatrix, и можно было бы ожидать, что воспалительная реакция уже завершилась. Однако даже в случаях с более коротким сроком пребывания перикарда на месте (например, 14 и 163 дня) воспаление не было обнаружено, хотя в образцах CorMatrix на этих сроках по-прежнему наблюдалась активная воспалительная реакция. Однако на аутоперикарде были обнаружены участки кальцификации, обычно это место вокруг хирургических швов [13].

ЦИЛИНДРИЧЕСКИЕ ПРОТЕЗЫ ИЗ АУТОПЕРИКАРДА

Shinka Miyamoto et al. [14] в 2023 году разработали шаблон для цилиндрического биопротеза из аутоперикарда для атриовентрикулярных клапанов. При создании каждого биопротеза сначала точно измеряли окружность кольца нативного митрального или трикуспидального клапанов. Затем выбирался соответствующий шаблон, который был разработан первоначально, в соответствии с размером кольца естественного клапана, из перикарда вырезали необходимый контур, который погружали в 0,6% раствор глутаральдегида на 2 минуты, а затем трижды промывали солевым раствором. Верхний край перикарда загибали наружу, образуя петлю. Боковые края сшивали несколькими стежками, чтобы охватить все кольцевое пространство. Чтобы оценить воспроизводимость функции цилиндрического протеза из аутоперикарда в различных сердцах, авторы использовали сердца 15 животных: 9 овец породы Дорсет, 3 коз, 2 собак и 1 мини-свиньи. Перед имплантацией клапана удаляли собственный митральный или трикуспидальный клапан вместе с сухожильными хордами. При имплантации цилиндрического протеза заднюю створку нового клапана ориентировали соответственно септальной створке трикуспидального клапана. После имплантации протеза клапана в желудочек вводили физраствор для оценки функции клапана. Также оценивали внешний вид имплантированных клапанов в закрытом положении, подвижность створок, длину коаптации и наличие или отсутствие регургитации. Длину коаптации измеряли с помощью метода окрашивания. Ни на одном из имплантированных клапанов не было регургитации. Авторы отметили, что исследование *ex vivo* подчеркнуло преимущества и потенциальную клиническую пользу разработанного цилиндрического протеза. Однако для оценки потенциала этого нового биопротеза необходимы дальнейшие исследования *in vivo*, в том числе изучение отдаленных результатов.

Коллеги из Польши [15] предположили, что исключение искусственного материала и имплантация

полностью биологического материала, полученного от пациента, снизит вероятность рецидива ИЭ. В исследование вошла группа из 7 последовательных пациентов, которым была проведена имплантация цилиндрического клапана, созданного из собственного перикарда пациента для трикуспидальной позиции при активном инфекционном эндокардите. Решение имплантировать перикардиальный цилиндр в позицию трикуспидального клапана было принято из-за полного разрушения створок трикуспидального клапана. С помощью трансторакальной эхокардиографии оценивали степень разрушения створок, выраженность регургитации, размер фиброзного кольца, а также высоту створок (расстояние от края кольца до головок папиллярных мышц). Всем пациентам выполнялась срединная стернотомия, в том числе для взятия перикардиального материала. Брался прямоугольный лоскут перикарда размером 10×4 см. Создавался цилиндр диаметром 30–32 мм. Длина цилиндра составляла примерно 120% от его диаметра. На цилиндре были отмечены три точки через каждые 120° как предполагаемые точки фиксации к папиллярным мышцам правого желудочка. У двух пациентов цилиндр был изготовлен из ксеноперикардиального лоскута. Трикуспидальный клапан полностью иссекался вместе со всеми инфицированными тканями. Идентифицировались головки сосочковых мышц. Ранее отмеченные три точки на перикардиальном цилиндре прикреплялись к головкам задней и септальной сосочковых мышц с помощью швов Gore-Tex 5/0. Если передняя сосочковая мышца была слабо развита, соответствующую точку цилиндра прикрепляли к межжелудочковой перегородке на уровне других головок сосочковых мышц. Проксимальную часть цилиндра анастомозировали с кольцом трикуспидального клапана непрерывным швом Prolene 5-0, постепенно компенсируя разницу в диаметре между исходным кольцом и цилиндром. После имплантации проводили водную пробу для подтверждения герметичности созданного клапана (рис. 2).

Изолированная имплантация перикардиального цилиндра была выполнена только двум пациентам. Пяти пациентам потребовались дополнительные процедуры (имплантация протеза в другие позиции, РЧА фибрилляции предсердий, закрытие дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), закрытие открытого овального окна (ООО), аортокоронарное шунтирование (АКШ). Период послеоперационного наблюдения составил от 2 до 32 месяцев (в среднем 17 месяцев). В период наблюдения ни у одного из пациентов не было рецидива ИЭ перикардиального цилиндра. Дегенерация с последующим стенозом перикардиального цилиндра произошла у 3 пациентов. У двух из них в анамнезе была наркотическая зависимость, один умер через 5 месяцев после операции в результате рецидива инфекционного эндокардита на аортальном протезе. У второго пациента с наркотической зависимостью через 3 месяца после операции развилась ранняя дегенерация цилиндра, и он был реоперирован. Еще одному пациенту с дегенерацией цилиндрического протеза была проведена транскатетерная процедура «клапан в клапан». Авторы исследования сделали выводы о том, что имплантация перикардиального цилиндра в позицию трикуспидального клапана эффективно устраняет ИЭ трикуспидального клапана и риск его рецидива. Имплантация цилиндра из аутоперикарда или бычьего перикарда в позицию трикуспидального клапана полностью восстанавливает функцию клапана и является эффективным и воспроизводимым методом. Дегенерацию цилиндра с последующим стенозом можно лечить с помощью баллонной вальвулопластики и транскатетерной имплантации «клапан в клапан».

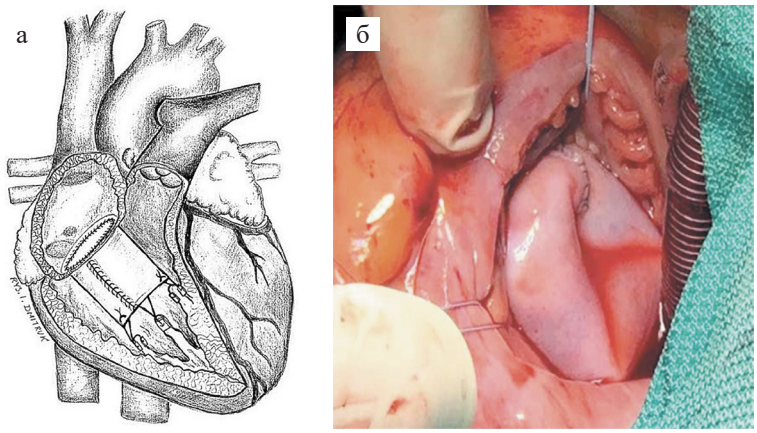


Рис. 2: а – схематическое изображение имплантированного цилиндрического протеза; б – интраоперационный вид цилиндра из перикарда

Fig. 2: a – schematic representation of an implanted cylindrical prosthesis; б – intraoperative view of a cylinder made from pericardium

Как видно, к настоящему моменту проделана большая работа по разработке и внедрению в клиническую практику цилиндрического биопротеза для трикуспидальной позиции. Однако основным остается вопрос выбора материала для изготовления биопротеза. Отсутствие каркаса уменьшает напряжение тканей в области крепления, что само по себе должно увеличить срок службы, даже при использовании известных и хорошо изученных биологических тканей, таких как фиксированый ксеноперикард, аутоперикард и др. Тканно-инженерные решения являются перспективными, однако на сегодняшний день их применение не так однозначно из-за ограниченной доступности и противоречивости полученных результатов в вопросах долговечности и иммуногенности. Также остаются некоторые проблемы, связанные с методикой имплантации. Разработка и создание цилиндрического протеза для трикуспидальной позиции, безусловно, является перспективным направлением в кардиохирургии, так как модель может варьировать значительными изменениями размеров, что важно прежде всего для маловесных пациентов, поэтому необходимо дальнейшее изучение и накопление материала.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Cox JL, Ad N, Myers K, Gharib M, Quijano RC*. Tubular heart valves: a new tissue prosthesis design – preclinical evaluation of the 3F aortic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Aug; 130 (2): 520–527.
2. *Fallon AM, Goodchild TT, Cox JL, Matheny RG*. *In vivo* remodeling potential of a novel bioprosthetic tricuspid valve in an ovine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul; 148 (1): 333–340.e1.
3. *Ropcke DM, Ilkjær C, Skov SN, Tjørnild MJ, Sørensen AV, Jensen H et al.* Functional and Biomechanical Performance of Stentless Extracellular Matrix Tricuspid Tube Graft: An Acute Experimental Porcine Evaluation. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan; 101 (1): 125–132.
4. *Hsu CPD, Mirzaa A, Mathenyb R, Ramaswamya S*. Tricuspid Versus Mitral Performance of Cylindrical Porcine Small Intestinal Submucosa Valves. *Structural Heart*. 2021; 5 (1): 74. https://doi/org/10.1080/24748706.21.
5. *Murala JSK, Sassalos P, Owens ST, Ohye RG*. Porcine small intestine submucosa cylinder valve for mitral and tricuspid valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Sep; 154 (3): e57–e59. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.03.129.
6. *Veiseh O, Vegas AJ*. Domesticating the foreign body response: Recent advances and applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019 Apr; 144: 148–161.
7. *Xue AH, Sarkeshik A, Boyd WD, Perry P*. Tricuspid Valve Replacement Using CorMatrix® Extracellular Matrix Cylindrical Construct. CTSNet, Inc. Media. 2019. https://doi.org/10.25373/ctsnet.9793169.v2.
8. *Kasravi M, Ahmadi A, Babajani A, Mazloomnejad R, Hatamnejad MR, Shariatzadeh S et al*. Immunogenicity of decellularized extracellular matrix scaffolds: a bottleneck in tissue engineering and regenerative medicine. *Biomater Res*. 2023 Feb 9; 27 (1): 10. doi: 10.1186/s40824-023-00348-z.
9. *Gerdisch MW, Boyd WD, Harlan JL, Richardson JB Jr, Flack JE 3rd, Palafox BA et al*. Early experience treating tricuspid valve endocarditis with a novel extracellular matrix cylinder reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Dec; 148 (6): 3042–3048.
10. *Бабенко СИ, Муратов РМ, Соркомов МН*. Современные тенденции в создании бесклеточных алло- и ксенотканей для реконструкции структур сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (1): 150–156. *Babenko SI, Muratov RM, Sorcomov MN*. Current trends in the creation of cell-free allo- and xenotissues for reconstruction of heart structures. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (1): 150–156. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-1-150-156.
11. *Бритиков ДВ, Акатов ВС, Чащин ИС, Зубко АВ, Муратов РМ*. Эволюция подходов к жизнеспособности и девитализации аллографтов и разработка нового метода децеллюляризации. Клеточная модификация аллографтов. *Клиническая физиология кровообращения*. 2021; 2 (18): 118–127. *Britikov DV, Akatov VS, Chashchin IS, Zubko AV, Muratov RM*. The evolution of approaches to the viability and devitalization of allografts and the development of a new decellularization method. Cellular modification of allografts. *Clinical physiology of blood circulation*. 2021; 2 (18): 118–127. doi: 10.24022/1814-6910-2021-18-2-128-138.
12. *Padalino MA, Quarti A, Angeli E, Frigo AC, Vida VL, Pozzi M et al.* Early and mid-term clinical experience with extracellular matrix scaffold for congenital cardiac and vascular reconstructive surgery: a multicentric Italian study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Jul; 21 (1):40–49. https://doi.org/10.1093/icvts/ivv076.
13. *Zaidi AH, Nathan M, Emani S, Baird C, del Nido PJ, Gauvreau K et al*. Preliminary experience with porcine intestinal submucosa (CorMatrix) for valve reconstruction in congenital heart disease: Histologic evaluation of explanted valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Nov; 148 (5): 2216–2225.e1. https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.081.
14. *Miyamoto S, Shinoka T, Kobayashi K*. A Novel Template and Cylinder Bioprosthetic Atrioventricular Valve: An *Ex Vivo* Study. *Ann Thorac Surg Short Rep*. 2023 Sep 17; 1 (4): 642–646.
15. *Charkiewicz-Szeremeta K, Matlak K, Garbowska M, Hirnle G, Kralisz P, Kocañda S, Hirnle T*. Infective endocarditis of the tricuspid valve. Surgical treatment with pericardial cylinder implantation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2023 Apr 3; 20 (1): 18–23. doi: 10.5114/kitp.2023.126094.

Статья поступила в редакцию 6.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 6.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-242-254

ВЛИЯНИЕ ПАТТЕРНОВ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СТВОРЧАТЫХ АППАРАТОВ НА БИОМЕХАНИКУ БИОПРОТЕЗОВ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА СЕРДЦА

П.С. Онищенко, К.Ю. Клышников, Т.В. Глушкова, А.Е. Костюнин, О.Л. Барбараш, Е.А. Овчаренко

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Цель: на основе собственной коллекции эксплантированных биопротезов клапанов сердца выявить типичные паттерны расположения кальция и оценить их влияние на биомеханику изделия. **Материалы и методы.** В работе анализировали 33 створки биопротезов митральной позиции, которые были эксплантированы планово по причине развившейся структурной клапанной дегенерации. Основой для исследования стали МСКТ-изображения каждой отдельной створки, содержащие участки патологической кальцификации. Локализацию данных участков кальция определяли по проекциям сверху с использованием порогового значения 130 единиц рентгенологической плотности HU. Далее проводили кластеризацию всего набора данных по критерию количества пикселей, соответствующих кальцинированным. Были выделены три основных класса: отсутствие, слабая и выраженная кальцификация протеза. В соответствии с каждым вариантом формировали трехмерную компьютерную модель, биомеханику которой исследовали численно в серии экспериментов компьютерного моделирования методом конечных элементов. В расчет включали опорный каркас и три створки, на которые прилагали физиологические граничные условия, моделирующие давление в левом предсердии и желудочке. В исследовании оценивали максимальное главное напряжение и деформацию и эпюры их распределения. **Результаты.** Отмечено незначительное снижение средних величин напряжения и деформации в «интактной» при кальцификации двух других створок: с 0,319 до 0,303 МПа и с 0,134 до 0,130 мм/мм. Увеличение доли кальция снижало пиковые значения этих показателей: с 2,884 до 2,117 МПа и с 0,384 до 0,333 мм/мм соответственно. Выявлено совпадение паттерна кальцификации с зонами напряжения, превышавшей на 40–50% среднее значение по створке. При солокализации кластеров слабой или выраженной кальцификации на одной или двух створках наблюдали качественное изменение характера смыкания – «захлест» минерализованных на «интактные». **Выводы.** Полученные результаты указывают на взаимосвязь напряженно-деформированного состояния створок и расположения областей кальцификации. Увеличение объема кальция до 28% не оказывает существенного воздействия на средние напряжения и деформации, однако снижает их пиковые значения.

Ключевые слова: митральный клапан, биопротез клапана сердца, кальцификация, МСКТ-сегментация, кластеризация, метод конечных элементов, биомеханика.

INFLUENCE OF LEAFLET CALCIFICATION PATTERNS ON THE BIOMECHANICS OF BIOPROSTHETIC MITRAL VALVES

P.S. Onishchenko, K.Yu. Klyshnikov, T.V. Glushkova, A.E. Kostyunin, O.L. Barbarash, E.A. Ovcharenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Objective: to identify characteristic patterns of calcium distribution in explanted bioprosthetic heart valves and evaluate their influence on the biomechanics of the device. **Materials and methods.** Thirty-three bioprosthetic mitral valve leaflets explanted due to structural valve degeneration were analyzed. Multislice computed tomography (MSCT) images were used to identify pathological calcification within each leaflet. Calcified regions were

Для корреспонденции: Онищенко Павел Сергеевич. Адрес: 650002, Кемерово, бульвар Академика Л.С. Барбараша, д. 6. Тел. (3842) 34-55-86, доб. 6488. E-mail: onisps@kemcardio.ru

Corresponding author: Pavel Onishchenko. Address: 6, Akademika Barbarasha bul'var, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (3842) 34-55-86, ext. 6488. E-mail: onisps@kemcardio.ru

segmented from top-view projections using a radiographic density threshold of 130 HU. The resulting dataset was clustered according to the number of pixels representing calcified areas, yielding three distinct classes: no calcification, mild calcification, and severe calcification. For each class, a three-dimensional computational model of the bioprosthesis was constructed. Biomechanical behavior was evaluated numerically in a series of computer simulation experiments using the finite element method. Each model included the supporting frame and three valve leaflets, with physiologically relevant boundary conditions simulating pressures in the left atrium and left ventricle. The analysis assessed maximum principal stress, strain, and their spatial distribution across the prosthesis. **Results**. Calcification of one or two valve leaflets resulted in a slight reduction in the average stress and strain values of the intact leaflet – from 0.319 to 0.303 MPa and from 0.134 to 0.130 mm/mm, respectively. Increased calcium content also lowered the peak stress and strain values, from 2.884 to 2.117 MPa and from 0.384 to 0.333 mm/mm. A clear relationship was observed between calcification pattern and local stress concentrations, which exceeded the leaflet's mean stress values by 40–50%. Co-localization of mild or severe calcification clusters on one or two leaflets produced qualitative alterations in the closure mechanism, including «overlap» of mineralized leaflets over adjacent intact ones. **Conclusion.** The findings demonstrate a relationship between the stress–strain behavior of bioprosthetic valve leaflets and the spatial pattern of calcification. While an increase in calcium volume up to 28% does not substantially affect mean stress or strain values, it significantly reduces their peak values.

Keywords: mitral valve, bioprosthetic heart valve, calcification, MSCT segmentation, clustering, finite element method, biomechanics.

ВВЕДЕНИЕ

В России в 2022 г. хирургически имплантировано 2526 [1], а малоинвазивно – более 1600 [2] биологических протезов клапанов сердца (биопротезов). В отличие от заместителей механического типа такой вид не требует длительного приема антикоагулянтных препаратов и обеспечивает гемодинамику, схожую с нативными клапанами. Однако согласно литературным данным, в течение 10–15 лет ввиду структурной клапанной дегенерации (СКД) более половины биопротезов потребуют замены – репротезирования [3]. Основной причиной СКД является кальцификация створчатого аппарата [4, 5]. Этот процесс характеризуется прогрессирующим накоплением кальция в тканях протеза с последующим снижением эластичности и функциональной подвижности створок.

Однако несмотря на разностороннее изучение данного вопроса, общего мнения о первопричине кальцификации нет. Некоторые из существующих работ подчеркивают отсутствие четкого понимания механизмов [6]. Часть исследований рассматривает иммунный ответ – реакцию организма на остаточные клетки животного [7] или фиксирующую и стабилизирующую обработку материала [8]. A. Sinusas [9] утверждает, что кроме дизайна створчатого аппарата и воздействия кровотока механические напряжения оказывают значительное влияние на развитие СКД. Инструментарий изучения причин данного состояния постоянно расширяется и на сегодняшний день включает даже методы численного моделирования – как источника знаний о напряженно-деформированном состоянии материалов и компонентов биопротеза [10–14]. Так, в работе T. Qin (2020) изучают кальцификацию на примере 3D-моделей шести пациент-специфичных геометрий двустворчатых аортальных клапанов [14]. Авторы применяют метод конечных элементов (МКЭ) для оценки биомеханики створчатого аппарата с учетом наличия кальциевых депозитов на поверхности створок. Полученные результаты указывают на прямую связь зон высоких напряжений и локализацию развития кальцификации. С другой стороны, A. Arzani (2017) на модели нативного аортального клапана показал ранее влияние растяжения створок на направление распространения и интенсивность минерализации [15]. Эта работа выдвинула предположение, что рост таких патологических областей будет начинаться от мест прикрепления створки с центростремительным ростом из-за разницы в жесткости кальция и окружающих тканей.

В целом все описанные результаты не позволяют сформировать единого, пусть и мультифакторного, мнения о первопричине и механизмах распространения кальцификации. Поэтому настоящая работа демонстрирует попытку установления взаимосвязи областей минерализации с механическим напряжением на основе собственной коллекции эксплантированных биопротезов митральной позиции и численного анализа их биомеханики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали ксеноперикардиальные протезы клапана сердца «ЮниЛайн» (АО «НеоКор», Россия), которые были эксплантированы в плановом порядке по причине структурной клапанной дегенерации (СКД). Клинической базой исследования являлось хирургическое отделение НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). Всего, таким образом, в период 2015–2024 гг. в коллекцию попали 11 биопротезов митральной позиции – без выбраковки или исключения из исследования. Показатели срока

функционирования (лет) для выборки: медиана 5,33 (межквартильный диапазон: 0,96–9,62), с минимальным значением 0,50 и максимальным – 13,33.

Все биопротезы из коллекции сканировали с использованием клинического МСКТ, обеспечивающим достаточную визуализацию участков кальция на установке LightSpeed™ VCT 64 (General Electric, США). Образцы размещали на ровной поверхности, ориентируя комиссуральные стойки кверху. Параметры томографического исследования включали: напряжение трубки – 120 кВ, ток – 160 мА, время оборота – 0,9 с, длительность сканирования – 6,8 с, скорость движения стола – 39,37 мм/об. Реконструкцию данных выполняли с толщиной среза 0,625 мм, а формирование снимков осуществляли с использованием стандартного кернеля. Из МСКТ-снимков биопротезов были получены проекции максимальной интенсивности с видом сверху – MIP (Maximum Intensity Projection). После чего из каждого такого изображения протеза вручную извлекали три створки и ориентировали в единую позицию для дальнейшей кластеризации (рис. 1). Таким образом, был получен набор из 33 створок.

После этого полученный набор створок анализировали в два последовательных этапа: выделяли типичные варианты кальцификации (осуществляли кластеризацию) и проводили численное моделирование напряженно-деформированного состояния на основании данных вариантов.

Кластеры кальцификации

Кластеризацию полученных створок осуществляли по количеству пикселей, соответствующих кальцинированным. Согласно литературным данным, области патологической минерализации соответствуют рентгенологической плотности в 130 ед. в шкале Хаунсфилда [16, 17] для изображений в 8 битах градаций серого (от 0 до 255 интенсивности серого). После оценки данного показателя – количества пикселей для всех 33 створок вычисляли медиану и квартили, характерные для настоящей выборки. На основании данных показателей выделяли три группы изображений.

Численное моделирование

После получения данных кластеров переходили к оценке биомеханики с использованием МКЭ в среде инженерного анализа Abaqus (Dassault Systemes, Франция) на основе решателя Explicit. Трехмерная компьютерная модель протеза состояла из трех створок и двухкомпонентного опорного каркаса, включающего в себя полипропиленовый и никелид титановый компоненты. Модели материалов для задания свойств данных элементов в исследовании были получены из документации производителя [18] и литературных источников [19, 20]. Объединение всех элементов протеза в единую сборку осуществляли путем попарного соединения, принцип которого мы ранее описывали в статье [21]. Граничные условия, приложенные к створчатым аппаратам, соответствовали нормотензивному давлению [22] при частоте «сердечных сокращений» 70 ударов в минуту (рис. 2).

Полученную трехмерную модель модифицировали в соответствии с результатами кластеризации (I этап исследования). Для этого на створки протеза накладывали изображения кальциевых участков каждого кластера с приданием соответствующих свойств элементам расчетной сетки по данным литературы [19]. Неизмененный материал (без кальция) моделировали как ксеноперикардиальную ткань крупного рогатого скота, стабилизированную диглицидиловым эфиром этиленгликоля, применяемую для производства протезов. Механические свойства и их применение для МКЭ-моделирования описаны нами в литературе по результатам собственных исследований [23]. Взаимодействие между створками задавали как линейный мягкий контакт («Linear pressure-overclosure») с жесткостью 0,2 в нормальном направлении и кулоновским трением с коэффициентом 0,2 в тангенциальном. В ходе численного моделирования анализировали максимальное главное



Рис. 1. Дизайн обработки DICOM-изображений для кластеризации интенсивности кальцификации

Fig. 1. DICOM image processing design for calcification intensity clustering

напряжение (Maximum principle stress – S) и деформацию материала (Maximum principle strain – LE).

Статистическая обработка

В работе использовали описательные методы статистики: все количественные данные представляли как среднее и стандартное отклонение или медиана, 25-й и 75-й процентили, минимум и максимум. Вычисление данных характеристик осуществляли с использованием встроенных функций пакета numpy (версия 1.24.4) на языке программирования Python 3.9.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кластеры кальцификации

В ходе кластеризации были выделены три кластера (рис. 3, а): отсутствие кальцификации – для изображений с количеством пикселей ниже медианы (≤6 пикселей); слабая – количество пикселей между медианой и третьим квартилем (6–473 пикселей); и выраженная – равным или превышающим третий квартиль (≥473 пикселей). Полученные типичные варианты распределения кальция были условно обозначены как 0, 1, 2 соответственно. Для численного моделирования кальцинированными считали участки створок с высокой степенью минерализации (кластеры 1 и 2), что соответствовало значениям вероятности более 50% (рис. 3, б).

Для оценки качества кластеризации использовали коэффициент силуэта [24], который продемонстрировал значение 0,44, что свидетельствует об умеренной, но приемлемой разделимости трех выделенных групп (отсутствие, слабая и выраженная кальцификация).

Численное моделирование

Полученные на предыдущем этапе кластеры перенесли в модель митрального протеза. Каждая такая модель была пронумерована триплетом, обозначающим расположение кластера в створке модели (рис. 4, а). Таким образом, было получено 10 уникальных вариантов расположения: 0-0-0, 0-0-1, 0-0-2, 0-1-1, 0-1-2, 0-2-2, 1-1-1, 1-1-2, 1-2-2, 2-2-2, где 0 – створка без кальция, 1 – первый кластер, а 2 – второй кластер (рис. 4, б).

В качестве начального состояния выбирали результаты «интактного» биопротеза, все створки которого не содержали кальция (триплет 0-0-0) (рис. 5).

Результаты численного моделирования продемонстрировали локально высокие пиковые значения максимального главного напряжения S = 2,884 МПа и деформации материала LE = 0,385 мм/мм, расположенные в зоне комиссуральных стоек у пришивного края. В куполе створки амплитуды не превышали S = 0,500 МПа и LE = 0,160 мм/мм. Отмечено скручивание створчатого аппарата в центральной зоне, т. е. качественное соответствие с данными натурных экспериментов [25] схожих протезов аортальной позиции.

Последующее добавление в модель кластеров кальцификации можно представить как прогрессирующий стеноз клапана – от незначительных включений (0-0-1) до полного поражения (2-2-2). Результаты показаны на рис. 6.

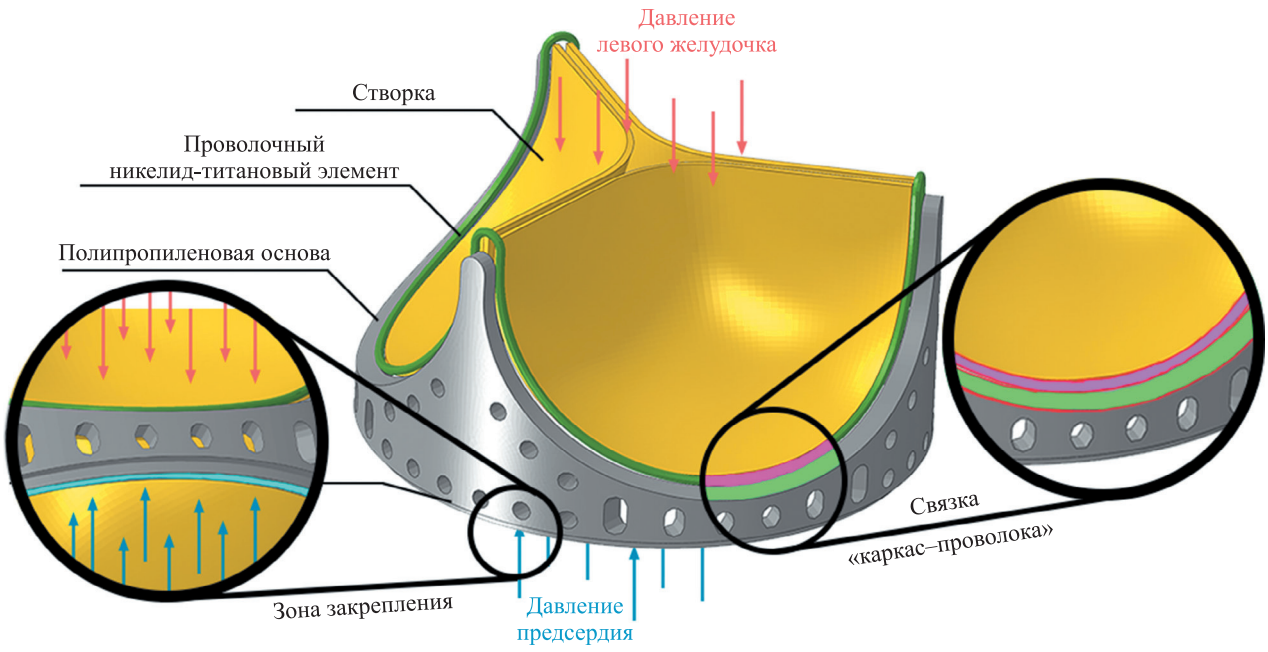


Рис. 2. Визуализация модели численного расчета с указанием зон применения граничных условий

Fig. 2. Visualization of the numerical computation model with indicated boundary condition regions

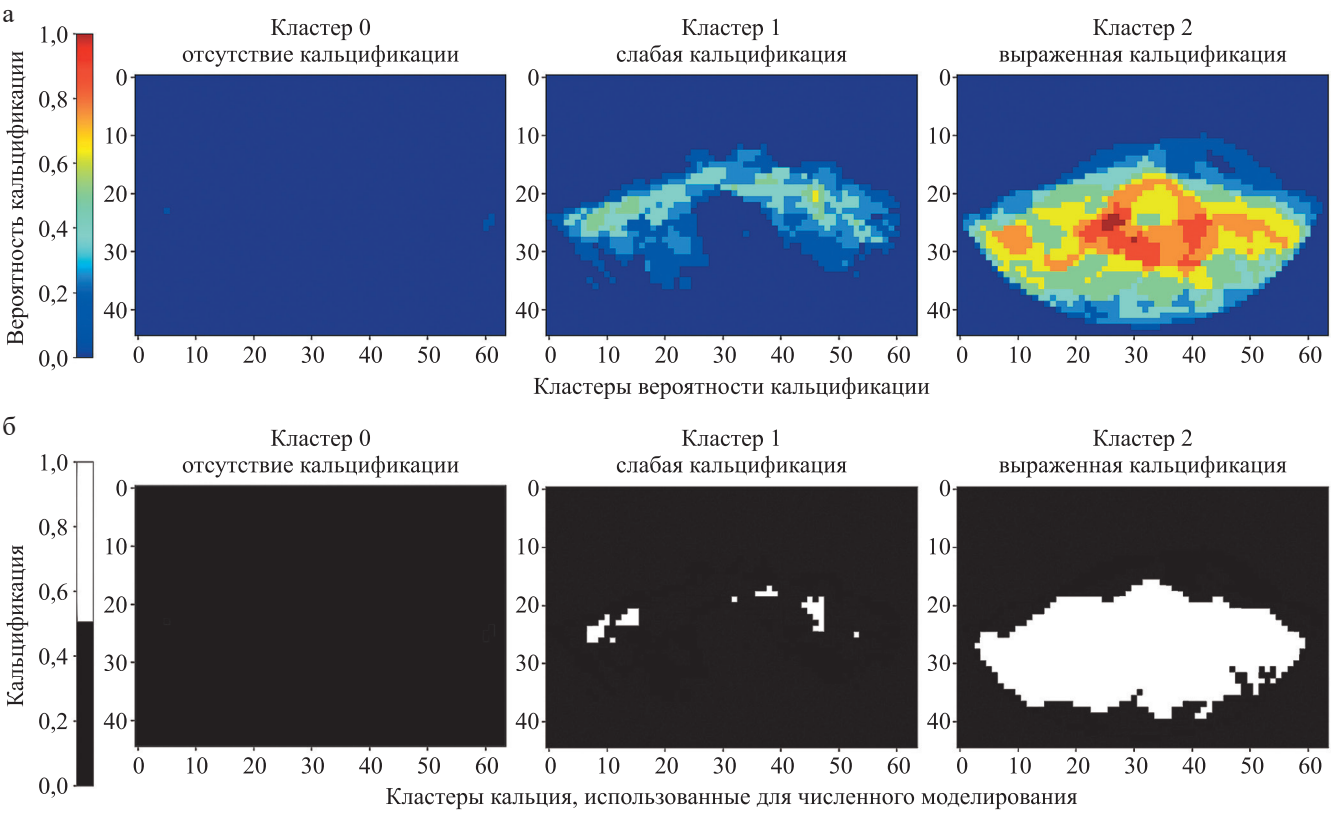


Рис. 3. Результаты обработки створок эксплантированных протезов: а – полученные кластеры кальцификации; б – кластеры с вероятностью кальцификации [0,5–1] (доли)

Fig. 3. Results of explanted prosthetic valve processing: a – calcification clusters obtained; б – clusters with calcification probability of [0.5–1] (fractions)

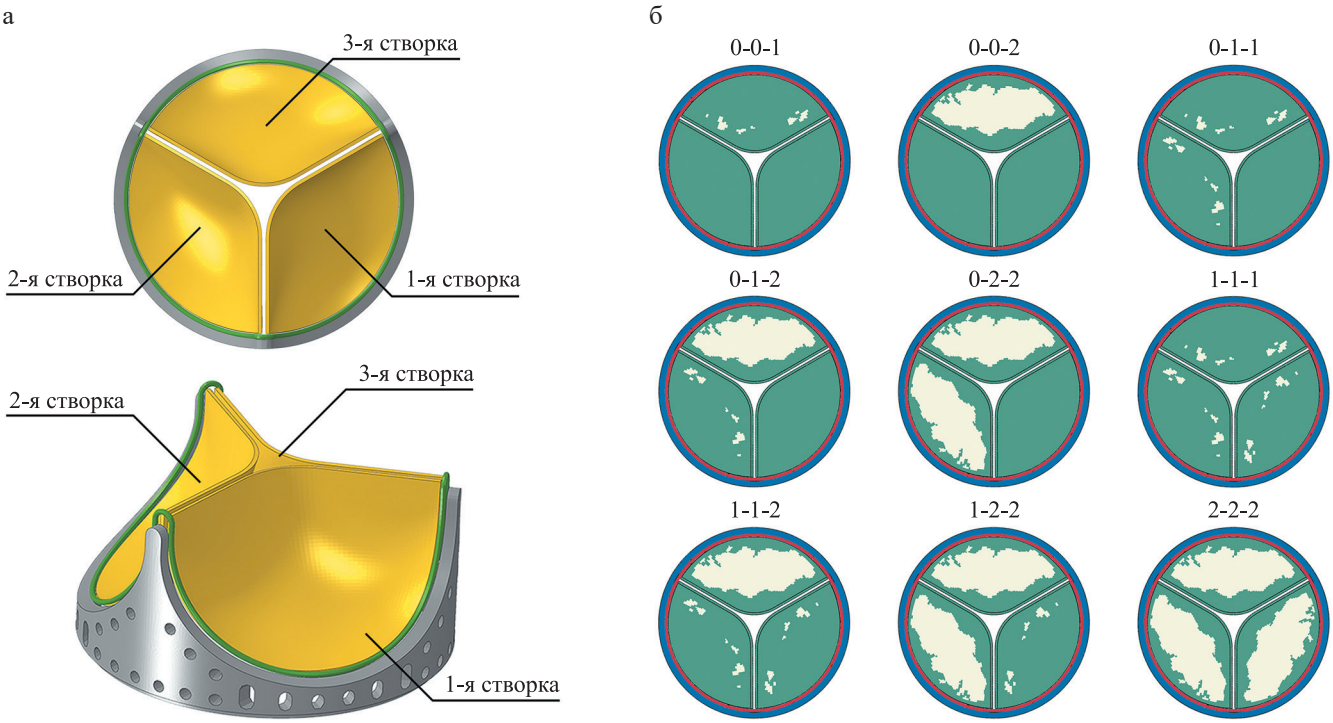


Рис. 4. Принцип формирования номера триплетов: а – порядковый номер створок модели; б – наложение кластеров на модель створки

Fig. 4. Principle of forming the triplet number: a – serial numbering of valve leaflet models; б – superposition of calcification clusters onto the leaflet model

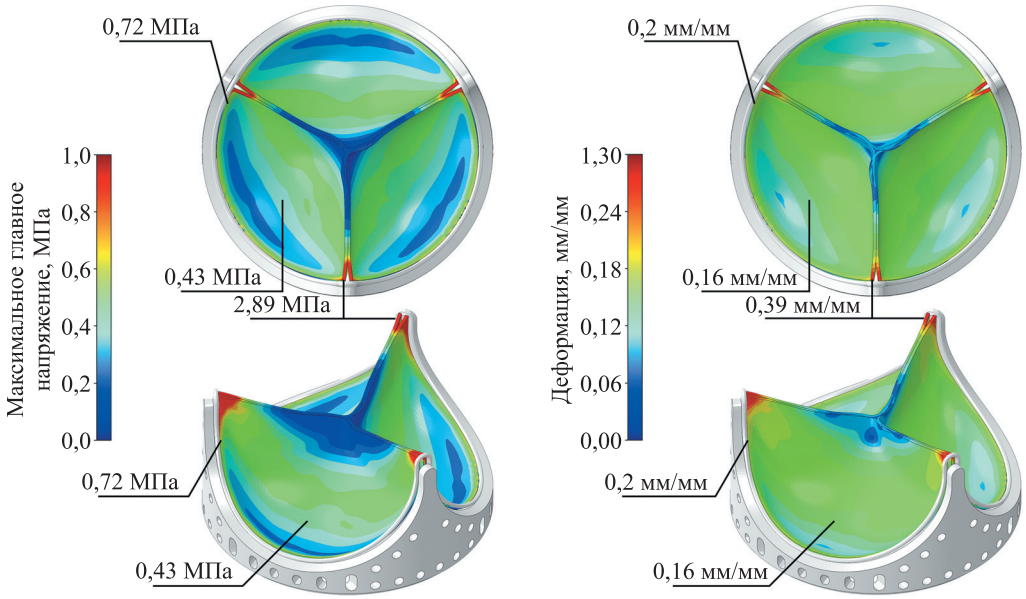


Рис. 5. Результаты численного моделирования «интактного» протеза

Fig. 5. Results of numerical simulation performed for the intact prosthesis

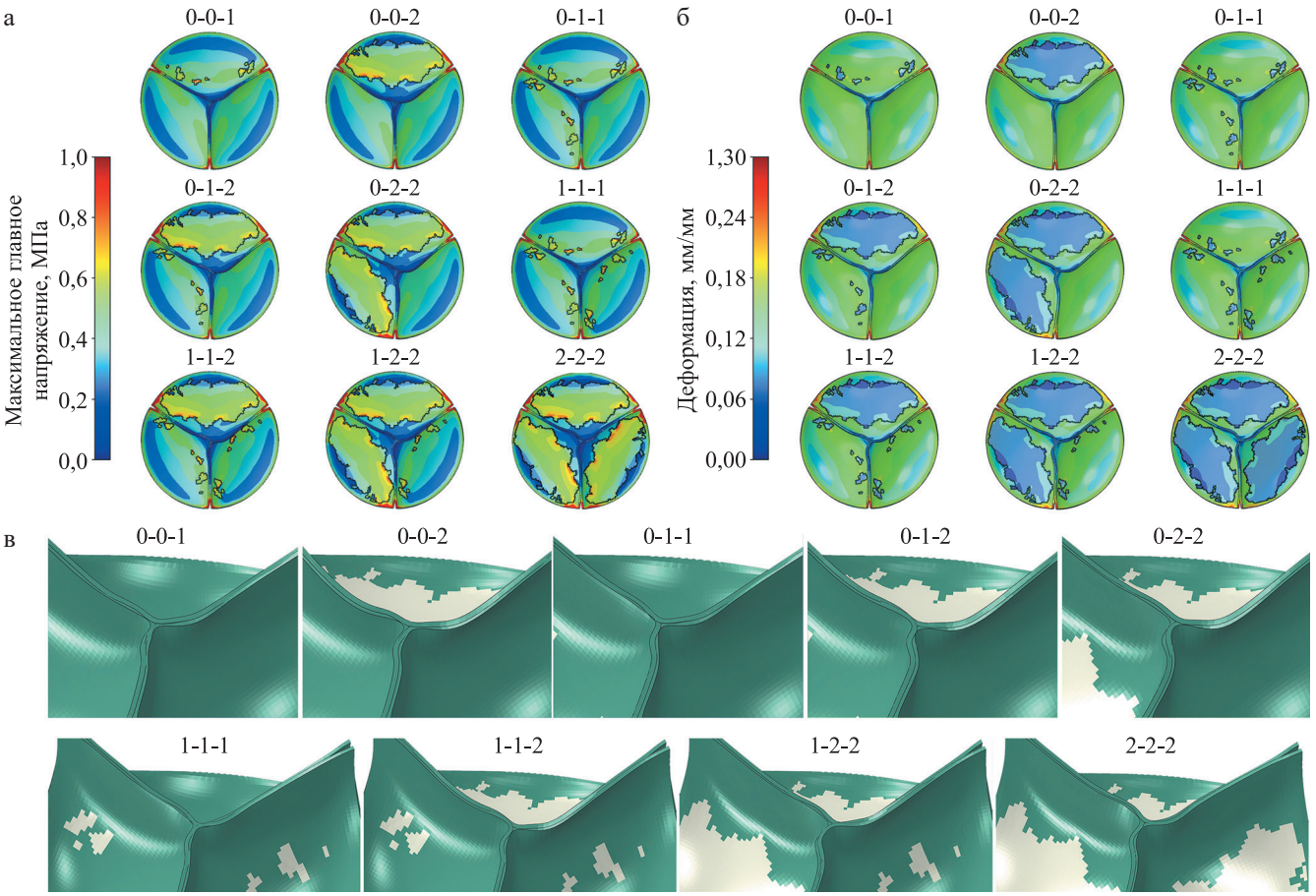


Рис. 6. Результаты численного моделирования наложения кластеров кальциевых депозитов, представленные эпюрами в виде сверху (а – максимального главного напряжения (МПа); б – деформации (мм/мм), черной линией отмечены контуры кластеров кальция); в – увеличенные зоны смыкания створок в изометрическом представлении (зеленый цвет – биоматериал, белый – зоны минерализации)

Fig. 6. Results of numerical modeling of calcium deposit clusters. Top-view contour plots show (a – maximum principal stress (MPa) and б – strain (mm/mm), the contours of calcium clusters are outlined in black); в – enlarged isometric views of the valve closure region, where green indicates the bioprosthetic material and white denotes mineralized areas

Численный анализ протезов (рис. 6, а, б) показал, что включение второго кластера (триплеты 0-0-2, 0-1-2, 0-2-2, 1-1-2, 1-2-2, 2-2-2) привносило в область пришивного края створок зоны повышенных напряжений и деформаций, которые отсутствуют в «интактном» случае, приводя к увеличению до S = 2,035–2,812 МПа (+283–391%) и LE = 0,327–0,384 мм/мм (+161–189%). Добавление первого кластера (триплеты 0-0-1, 0-1-1, 0-1-2, 1-1-1, 1-1-2, 1-2-2) не оказывало такого воздействия.

Отличительны локальные повышения пиковых напряжений в зонах минерализации у первого кластера (триплеты 0-0-1, 0-1-1, 0-1-2, 1-1-1, 1-1-2, 1-2-2) S = 1,175 МПа (+276%) и второго кластера S = 1,193 МПа (+280%) по сравнению с «интактной» моделью в схожей зоне (S = 0,426 МПа). Кроме того, отмечали снижение максимальных деформаций LE = 0,108–0,117 мм/мм (падение на 32–26%) для обоих кластеров.

Качественный анализ запирания показал изменения в распределении как полей максимального главного напряжения, так и полей деформации. В случаях, когда в модели присутствует только первый или второй кластер на третьей створке (рис. 6, в: 0-0-1 и 0-0-2, см. табл. 4), ввиду снижения средних значений деформации LE = 0,132 ± 0,039 мм/мм и LE = 0,120 ± 0,046 мм/мм по сравнению с «интактной» моделью LE = 0,134 ± 0,037 мм/мм происходит «захлестывание» пораженных створок. Такой же эффект наблюдается и при незатронутой одной створке (рис. 6, в – 0-1-1 и 0-2-2). Отличительным является модель 0-1-2, в которой присутствуют все три варианта кластеров. Вторая и третья створки имеют ровную границу смыкания, без образования закручивания, однако первая – «интактная» – створка оказывается самой «подмятой». Это свидетельствует о том, что наличие кальцификации даже на одной из створок (кластеры 1 или 2) изменяло поведение всего клапана, приводя к «захлестыванию» или «подмятию» створок 0-го кластера в зоне смыкания. В противоположном случае, при поражении всех компонентов (рис. 6, в – 1-1-1, 1-1-2, 1-2-2 и 2-2-2), протез имеет симметричную картину запирания без «захлестывания» одной из створок на другие.

Следующим этапом исследования оценивали то, как влияет прогрессирующая кальцификация (т. е. увеличение общей доли «твердых» включений до 42% от объема створки при 2-2-2) на пиковые и средние значения максимальных главных напряжений и деформации. Результаты продемонстрированы на рис. 7.

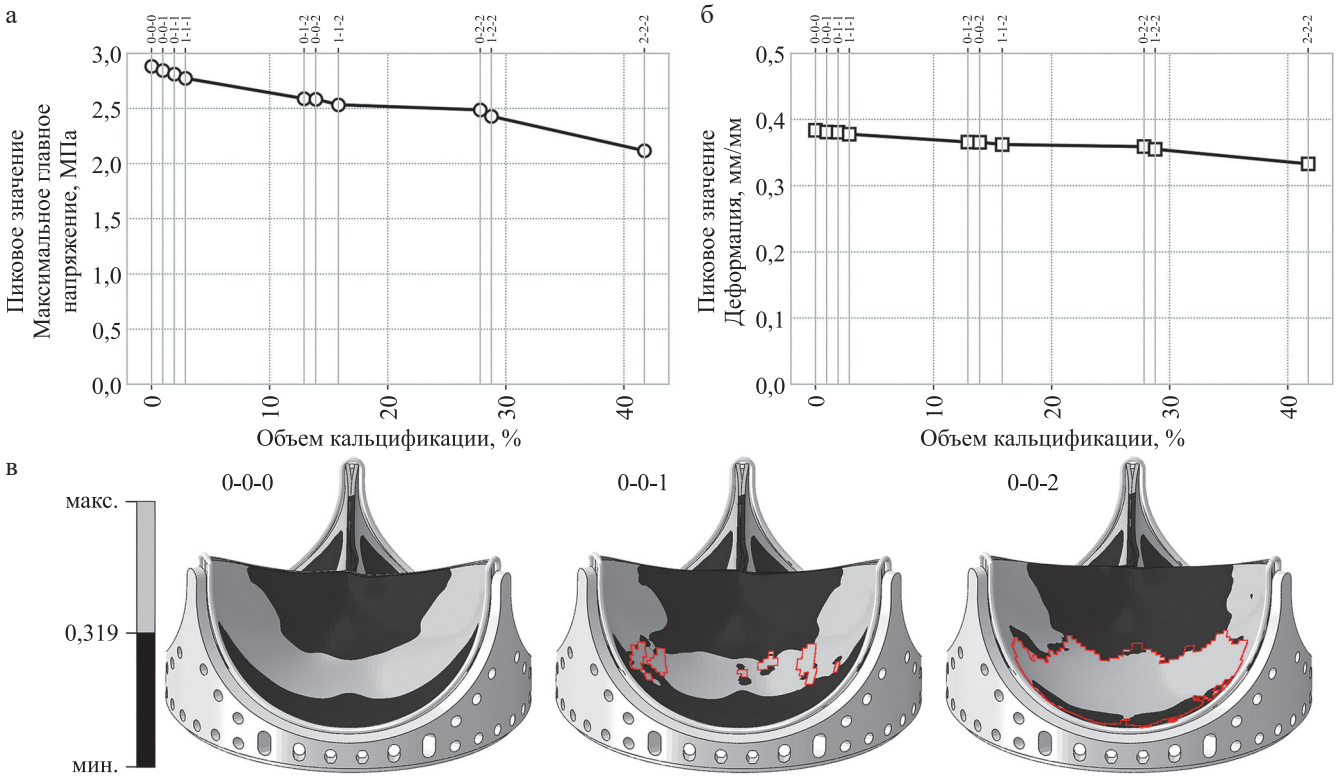


Рис. 7. Оценка изменения пиковых значений (а – максимального главного напряжения (S), МПа; б – деформации (LE), мм/мм); в – бинарное представление зоны повышенного риска кальцификации. Красным выделены границы кластеров кальцификации

Fig. 7. Assessment of changes in peak values (a – maximum principal stress (S), MPa; б – strain (LE), mm/mm); в – binary map of zones with increased risk of calcification, with calcification cluster boundaries highlighted in red

На представленном изображении (рис. 7) показано, что по мере нарастания степени кальцификации митрального клапана происходили два взаимосвязанных эффекта. Во-первых, пиковые значения максимального главного напряжения продемонстрировали четко выраженное монотонное снижение (рис. 7, а, см. табл. 3, 5): от S = 2,884 МПа в «интактном» клапане (рис. 5, 0-0-0) до S = 2,774 МПа (–3,8%) в модели с 1 кластером на каждой створке (рис. 6, а, 1-1-1, табл. 5) и до S = 2,117 МПа (–26,6%) в случае 2-2-2 (рис. 6, а, 2-2-2, табл. 5). При этом деформация (рис. 7, б, см. табл. 4, 6) с LE = 0,384 мм/мм так же снижалась до LE = 0,378 мм/мм (–1,6%) в случае 1-1-1 и до LE = 0,333 мм/мм (–13,3%) для 2-2-2. Примечательно, что эти пиковые значения были локализованы в области комиссуральных стоек по пришивному краю (рис. 6, а).

Оценивая различия напряженно-деформированного состояния, следует отметить, что 1-й кластер всегда демонстрировал большие средние значения как по максимальному главному напряжению (табл. 5) S = 0,621 МПа, так и по деформации (табл. 6) LE = 0,06 мм/мм, чем второй: S = 0,514 МПа и LE = 0,050 мм/мм. В целом примечательно, что с ростом объема кальцификации происходило общее увеличение средних значений и стандартных отклонений максимального главного напряжения (см. табл. 3) и деформации (см. табл. 4): с S = 0,319 МПа для «интактного» протеза до S = 0,360 МПа для случая полной минерализации протеза.

Во-вторых, солокализация кальцификации оказала влияние на незатронутые соседние створки (табл. 1, триплеты 0-0-1, 0-0-2, 0-1-1, 0-1-2 и 0-2-2). По сравнению с «интактной» моделью наблюдалась тенденция снижения максимальных главных напряжений как пиковых (с S = 2,884 МПа на 22,3%), так и средних значений (с S = 0,319 МПа на 5%). При этом средние значения напряжения во всей створке при наличии только 1 кластера (табл. 1, триплеты 0-0-1 и 0-1-1) незначительно увеличились на 0,6–0,9%, а при наличии только второго (0-0-2 и 0-2-2) – упало на 2,2–5%. При солокализации кластеров обоих типов наблюдали схожие эффекты: –1,9% (табл. 1, вариант 0-1-2).

Сравнивая деформацию, в «интактной» модели наблюдали пиковые значения LE = 0,384 мм/мм и средние LE = 0,134 мм/мм. В общем, наличие кальция снижало пиковые деформации (рис. 7, б, табл. 2, табл. 6): 1-й кластер оказал незначительное воздействие: –0,8% и –3,9% в триплетах 0-0-1 и 0-1-1, в то время как 2-й кластер (триплеты 0-0-2 и 0-2-2) умеренно ужесточил створку, понизив деформацию на –5,0% и –10,9%. Комбинация кластеров имела схожий с 0-0-2 эффект – снижение на 5,5%. В средних значениях 1-й кластер не вносил изменений, тогда как 2-й кластер (триплет 0-0-2 и 0-2-2) и комбинация (триплет 0-1-2) снижали их на 1,5% для всех, кроме 0-2-2 (–3,0%).

Таблица 1

Изменение максимального главного напряжения (S) в створках 0-го кластера в сравнении с «интактной» моделью

Changes in maximum principal stress (S) in leaflets of Cluster 0 compared with the intact model

№ модели	Пиковое значение, МПа (изменение)	Среднее значение, МПа (изменение)
0-0-0	2,884	0,319
0-0-1	2,845 (–1,4%)	0,321 (+0,6%)
0-0-2	2,570 (–10,9%)	0,312 (–2,2%)
0-1-1	2,632 (–8,7%)	0,322 (+0,9%)
0-1-2	2,536 (–12,1%)	0,313 (–1,9%)
0-2-2	2,242 (–22,3%)	0,303 (–5,0%)

Таблица 2

Изменение деформации (LE) в створках 0-го кластера в сравнении с «интактной» моделью

Changes in strain (LE) in leaflets of Cluster 0 compared with the intact model

№ модели	Пиковое значение, мм/мм (изменение)	Среднее значение, мм/мм (изменение)
0-0-0	0,384	0,134
0-0-1	0,381 (–0,8%)	0,134 (0%)
0-0-2	0,365 (–5,0%)	0,132 (–1,5%)
0-1-1	0,369 (–3,9%)	0,134 (0%)
0-1-2	0,363 (–5,5%)	0,132 (–1,5%)
0-2-2	0,342 (–10,9%)	0,130 (–3,0%)

Таблица 3

Статистическая обработка максимального главного напряжения (МПа, S) в целом по модели. Отрицательные значения – напряжения сжатия

Statistical analysis of the maximum principal stress (MPa, S) for the model as a whole. Negative values indicate compressive stress

Модель	Сред.	Ст. откл.	Мин.	Q25%	Q50%	Q75%	Макс.
0-0-0	0,319	0,178	–0,123	0,193	0,325	0,439	2,884
0-0-1	0,321	0,194	–0,131	0,191	0,318	0,442	2,845
0-0-2	0,335	0,202	–0,136	0,191	0,334	0,455	2,585
0-1-1	0,322	0,197	–0,133	0,189	0,312	0,444	2,812
0-1-2	0,332	0,198	–0,136	0,189	0,325	0,455	2,590
0-2-2	0,348	0,213	–0,138	0,185	0,344	0,482	2,487
1-1-1	0,322	0,200	–0,137	0,187	0,306	0,446	2,774
1-1-2	0,335	0,208	–0,140	0,186	0,320	0,469	2,534
1-2-2	0,348	0,216	–0,142	0,182	0,336	0,490	2,429
2-2-2	0,360	0,223	–0,142	0,176	0,361	0,524	2,117

Таблица 4

Статистическая обработка деформации (мм/мм, LE) в целом по модели

Statistical analysis of strain (mm/mm, LE) for the model as a whole

Модель	Сред.	Ст. откл.	Мин.	Q25%	Q50%	Q75%	Макс.
0-0-0	0,134	0,037	0,004	0,105	0,141	0,162	0,385
0-0-1	0,132	0,039	0,007	0,103	0,138	0,163	0,381
0-0-2	0,120	0,046	0,007	0,086	0,126	0,158	0,366
0-1-1	0,131	0,040	0,003	0,101	0,136	0,162	0,381
0-1-2	0,121	0,045	0,007	0,089	0,126	0,157	0,366
0-2-2	0,106	0,050	0,007	0,059	0,107	0,149	0,359
1-1-1	0,130	0,041	0,005	0,099	0,133	0,162	0,378
1-1-2	0,117	0,047	0,007	0,082	0,121	0,155	0,362
1-2-2	0,105	0,050	0,007	0,059	0,104	0,146	0,355
2-2-2	0,093	0,050	0,008	0,051	0,079	0,134	0,333

Таблица 5

Статистическая обработка максимального главного напряжения (МПа, S) с разбиением на кластеры. Отрицательные значения – напряжения сжатия

Statistical analysis of maximum principal stress (MPa, S) stratified by clusters. Negative values indicate compressive stress

Модель	№ кластера	Сред.	Ст. откл.	Мин.	Q25%	Q50%	Q75%	Макс.
0-0-0	0	0,319	0,178	–0,123	0,193	0,325	0,439	2,884
0-0-1	0	0,321	0,190	–0,131	0,193	0,326	0,441	2,845
	1	0,322	0,201	–0,130	0,188	0,305	0,445	2,807
0-0-2	0	0,312	0,182	–0,136	0,190	0,317	0,431	2,570
	2	0,380	0,231	–0,136	0,193	0,381	0,541	2,585
0-1-1	0	0,321	0,190	–0,130	0,192	0,326	0,443	2,632
	1	0,322	0,200	–0,133	0,187	0,306	0,446	2,812
0-1-2	0	0,313	0,173	–0,136	0,190	0,318	0,434	2,536
	1	0,311	0,189	–0,131	0,183	0,295	0,429	2,422
	2	0,380	0,232	–0,136	0,193	0,383	0,543	2,590
0-2-2	0	0,303	0,173	–0,137	0,186	0,308	0,419	2,242
	2	0,370	0,227	–0,138	0,185	0,372	0,534	2,487
1-1-1	1	0,322	0,200	–0,137	0,187	0,306	0,446	2,774
1-1-2	1	0,314	0,192	–0,140	0,183	0,298	0,433	2,486
	2	0,379	0,231	–0,136	0,192	0,381	0,542	2,534
1-2-2	1	0,301	0,180	–0,142	0,180	0,286	0,413	2,166
	2	0,371	0,228	–0,138	0,185	0,372	0,535	2,429
2-2-2	2	0,360	0,223	–0,142	0,176	0,361	0,524	2,117

Таблица 6

Статистическая обработка деформации (мм/мм, LE) с разбиением на кластеры

Statistical analysis of strain (mm/mm, LE) stratified by clusters

Модель	№ кластера	Сред.	Ст. откл.	Мин.	Q25%	Q50%	Q75%	Макс.
0-0-0	0	0,134	0,037	0,004	0,105	0,141	0,162	0,384
0-0-1	0	0,134	0,039	0,007	0,104	0,140	0,163	0,381
	1	0,130	0,041	0,014	0,100	0,134	0,161	0,381
0-0-2	0	0,132	0,038	0,014	0,103	0,138	0,161	0,365
	2	0,097	0,052	0,007	0,053	0,084	0,139	0,366
0-1-1	0	0,134	0,039	0,012	0,104	0,141	0,163	0,369
	1	0,130	0,041	0,003	0,099	0,134	0,161	0,381
0-1-2	0	0,132	0,037	0,015	0,104	0,138	0,161	0,363
	1	0,127	0,039	0,025	0,097	0,130	0,158	0,354
	2	0,097	0,052	0,007	0,053	0,084	0,140	0,366
0-2-2	0	0,130	0,037	0,029	0,101	0,136	0,158	0,342
	2	0,095	0,051	0,007	0,052	0,082	0,137	0,359
1-1-1	1	0,130	0,041	0,005	0,099	0,133	0,162	0,378
1-1-2	1	0,128	0,040	0,007	0,098	0,131	0,159	0,360
	2	0,097	0,052	0,007	0,053	0,084	0,139	0,362
1-2-2	1	0,125	0,038	0,025	0,097	0,127	0,156	0,337
	2	0,095	0,051	0,007	0,052	0,081	0,137	0,355

При качественном анализе эпюр напряженно-деформированного состояния показано, что в «интактном» протезе вдоль купола створки присутствовала зона высоких напряжений – S = 0,44–0,48 МПа, которые превышали среднее значение всей модели (0,319 МПа) (рис. 7, в). Данная зона совпадала с расположением 1-го кластера, который условно считали начальной стадией кальцификации в случае нашей выборки. Эта область в куполе на 40–50% больше среднего значения напряжения во всей створке «интактной» модели (S = 0,319 МПа, см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты численного моделирования «интактного» варианта показали известную для биопротезов картину распределения напряжений [26, 27]. Получены максимальные значения главного напряжения 2,885 МПа и деформации 0,385 мм/мм в зоне комиссуральных стоек и более низкие – 0,450 МПа и 0,145 мм/мм – в куполе створок соответственно. В работе M. Nestola [28] проведен анализ потока несжимаемой жидкости методом симуляции взаимодействия «жидкость–тело» (Fluid-Structure Interaction – FSI) через аортальный биопротез. В исследовании был сделан вывод, что зоны наибольшего напряжения локализованы вблизи границ створок и комиссур, что совпадает с областями пиковых механических напряжений в представленной нами МКЭ-модели. Таким образом, несмотря на различие методик, оба подхода указывают на концентрацию нагрузок в области комиссуральных стоек. Повышенные напряжения (до 2,885 МПа) в этих зонах определены натяжением материала клапана при его закрытии и количественно совпадают с другими данными литературы: 2,087–2,500 МПа [29–31].

Последовательное включение кластеров в модель продемонстрировало, что за счет увеличения объема (до 42%) минеральных включений прогрессирующая кальцификация увеличила жесткость створок, т. е. снизила их деформацию (падение на 11% при сравнении моделей 0-0-0 и 2-2-2). При этом отмечали снижение пиковых значений максимальных главных напряжений в створках, не затронутых кальцификацией, при росте средних значений в случаях солокализации с 1-м кластером, что не наблюдали для 2-го кластера и комбинированной модели 0-1-2. С прогрессированием минерализации створчатого аппарата происходило уменьшение деформации – от 0,384 до 0,333 мм/мм (–13,3%). Такой эффект потенциально может привести к росту постнагрузки на миокард и риску гипертрофии левого желудочка при длительной эксплуатации протеза с СКД [32, 33]. Данные работы связывают снижение подвижности кальцинированного створчатого аппарата и развитие стеноза с повышением среднедиастолического градиента давления и изменением характера гемодинамики. Это также подтверждено публикацией [34], в которой авторы рассматривали гемодинамику митрального клапана и показали, что жесткие включения усиливают локальные гидродинамические напряжения, способствуя регургитации и турбулентности потока.

В настоящем исследовании выявлены различия в распределении механических напряжений в протезе при наличии кальциевых депозитов разной степени выраженности. Это согласуется с выводами исследования T. Qin [14], где на примере аортального клапа-

на было показано, что локальные участки перепада значений механических напряжений на биопротезах сердца выступают потенциальными инициаторами последующего роста кальциевых отложений, что создает порочный круг деградации материала биопротеза. Исследования МКЭ-моделирования кальцинированных створок демонстрируют аналогичные паттерны – механическое напряжение играет ключевую роль в инициации и распространении кальцификации [14, 35]. В частности, работа A. Arzani [15], посвященная моделированию функционирования нативного аортального клапана и прогнозированию распространения кальцификации. Результаты данной работы показывали, что накопление кальция может быть инициировано и прогрессировать в зонах повышенных окружных деформаций, что хорошо соотносится с выявленными нами результатами: максимальные главные напряжения были сосредоточены вокруг границ кальциевых отложений в зоне пришивного края.

Кроме того, данные свидетельствовали о том, что хотя кальцификация снижала пиковые механические нагрузки на ткань, она одновременно изменяла характер смыкания в центральной зоне с формированием «захлестывания» кальцинированных створок на «интактные», что может быть ассоциировано с риском ускоренного износа свободного края биопротеза [3, 36]. По литературным данным [3, 37], это ведет к регургитации и повышению градиента давления, увеличивает гидравлическое сопротивление и снижает объемный выброс протеза. Экспериментальные работы [20, 30, 31, 38, 39] подтверждают такой вывод и подчеркивают важность учета механических и гемодинамических факторов для оценки долговечности и функциональных характеристик биопротезов.

Выделение зон максимальных главных напряжений, превышающих среднее значение в «интактной» модели (рис. 7, в), показало совпадение зон 0,44–0,48 МПа (что больше в 1,4–1,5 раза среднего значения S = 0,319 МПа) и участков первичной кальцификации. Подобные результаты были получены в исследовании T. Qin [14]: локальные напряжения в створках аортальных клапанов коррелируют с направлением и скоростью роста зон минерализации и также взаимосвязаны со средним значением напряжения. А модель A. Arzani [15] продемонстрировала, что твердые включения создают области снижения деформаций, что в дальнейшем служит прогрессированию минерализованной зоны, создает замкнутый цикл распространения кальция. Автор объясняет это тем, что формирование минерализации создает локальную разницу жесткости на их границе, что приводит к увеличению деформаций в них. Стоит уточнить, что митральные клапаны претерпевают более высокие механические воздействия по сравнению с другими позициями, в первую очередь из-за особенностей гемодинамики [40].

Таким образом, суммируя вышеизложенные результаты, можно сделать следующие выводы.

1. Кальцификация митрального биопротеза, в частности, определена напряженно-деформированным состоянием – меньшие средние значения максимального главного напряжения снижают шанс развития минерализации в куполе створки.
2. Зоны, превышающие на 40–50% среднее значение максимального главного напряжения, совпадают с расположением кластеров кальцификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование на группе из 33 створок эксплантированных биопротезов показало влияние паттернов кальцификации на изменение биомеханических характеристик. Получены три паттерна минерализации – отсутствие (0-й кластер), слабая (1-й кластер) и выраженная (2-й кластер) кальцификация. По результатам МКЭ была выявлена солокализация зоны, превышающей значение максимального главного напряжения S > 0,319 МПа в «интактной» модели с расположением кластеров кальцификации. Такая зона характеризована превышением на 40–50% локальных максимальных главных напряжений в куполе створок. Примечательно, что внесение 1-го и 2-го кластера в объем створки не изменяет ее расположение. Результаты МКЭ не показали значительных изменений средних значений как максимального главного напряжения (снижение до 5%), так и деформации (–3%) при наличии хотя бы одного 0-го или 1-го кластера в модели.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научно-исследовательской работы НИИ КПССЗ по теме: «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов», шифр темы 0419-2022-0001.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Бокерия ЛА, Милиевская ЕБ, Прянишников ВВ, Юрлов ИА*. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2023; 343. *Bokeriya LA, Milievskaya EB, Pryanishnikov VV, Yurlov IA*. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2022. Bo-

lezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M.: NMITS SSKh im. A.N. Bakuleva, 2023; 343.
2. *Алекян БГ, Григорьян АМ, Стаферов АВ, Карапетян НГ*. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2021 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2022; 9 (S): 1–254. *Alekyan BG, Grigor'yan AM, Staferov AV, Karapetyan NG*. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2021). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2022; 9 (S): 1–254. doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S.
3. *Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Rezvova MA, Ovcharenko EA, Glushkova TV, Kutikhin AG*. Degeneration of bioprosthetic heart valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9 (19): e018506. doi: 10.1161/JAHA.120.018506.
4. *Кудрявцева ЮА, Насонова МВ, Акентьева ТН, Бураго АЮ, Журавлева ИЮ*. Роль шовного материала в кальцификации кардиоваскулярных биопротезов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; (4): 22–27. *Kudryavtseva YuA, Nasonova MV, Akentieva TN, Burago AYu, Zhuravlyova IYu*. The role of suture material in the calcification of cardiovascular bioprosthesis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013; (4): 22–27. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17802/2306-1278-2013-4-22-27.
5. *Kostyunin AE, Glushkova TV, Klyshnikov KY, Rezvova MA, Akentyeva TN, Onishchenko PS, Ovcharenko EA*. Impact of cyclic loading on the resistance of epoxy-treated bovine pericardium modified with polyvinyl alcohol to calcification and proteolytic degradation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024; 13 (3): 54–62. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-54-62.
6. *Rodriguez-Gabella T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, Rodés-Cabau J*. Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (8): 1013–1028. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.715.
7. *Senage T, Paul A, Le Tourneau T, Fellah-Hebia I, Vadori M, Bashir S et al*. The role of antibody responses against glycans in bioprosthetic heart valve calcification and deterioration. *Nat Med*. 2022; 28 (2): 283–294. doi: 10.1038/s41591-022-01682-w.
8. *Wen S, Zhou Y, Yim WY, Wang S, Xu L, Shi J et al*. Mechanisms and Drug Therapies of Bioprosthetic Heart Valve Calcification. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 909801. doi: 10.3389/fphar.2022.909801.
9. *Sinusas AJ*. Evaluation of Bioprosthetic Valve Deterioration: Is Tissue Analysis Sufficient? *JACC Basic Transl Sci*. 2023; 8 (7): 881–883. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.03.023.
10. *Hamid MS, Sabbah HN, Stein PD*. Vibrational analysis of bioprosthetic heart valve leaflets using numerical models: Effects of leaflet stiffening, calcification, and perforation. *Circ Res*. 1987; 61 (5): 687–694. doi: 10.1161/01.RES.61.5.687.
11. *Claiborne TE, Sheriff J, Kuetting M, Steinseifer U, Slepian MJ, Bluestein D*. *In vitro* evaluation of a novel hemodynamically optimized trileaflet polymeric prosthetic heart valve. *J Biomech Eng*. 2013; 135 (2): 021021. doi: 10.1115/1.4023235.
12. *Claiborne TE, Xenos M, Sheriff J, Chiu WC, Soares J, Alemu Y et al*. Toward optimization of a novel trileaflet polymeric prosthetic heart valve via device thrombogenicity emulation. *ASAIO J*. 2013; 59 (3): 275–283. doi: 10.1097/MAT.0b013e31828e4d80.
13. *Xuan Y, Dvir D, Wang Z, Mizoguchi T, Ye J, Guccione JM et al*. Stent and leaflet stresses in 26-mm, third-generation, balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 157 (2): 528–536. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.115.
14. *Qin T, Caballero A, Mao W, Barrett B, Kamioka N, Lerakis S, Sun W*. The role of stress concentration in calcified bicuspid aortic valve. *J R Soc Interface*. 2020; 17 (167): 20190893. doi: 10.1098/rsif.2019.0893.
15. *Arzani A, Mofrad MRK*. A strain-based finite element model for calcification progression in aortic valves. *J Biomech*. 2017; 65: 216–220. doi: 10.1016/j.jbiomech.2017.10.014.
16. *Hou K, Tsujioka K, Yang C*. Optimization of HU threshold for coronary artery calcium scans reconstructed at 0.5-mm slice thickness using iterative reconstruction. *J Appl Clin Med Phys*. 2020; 21 (2): 111–120. doi: 10.1002/acm2.12806.
17. *Czaja-Ziółkowska M, Wasilewski J, Gąsior M, Głowacki J*. An update on the coronary calcium score: a review for clinicians. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2022; 18 (3): 201–205. doi: 10.5114/aic.2022.121035.
18. ExxonMobil. ExxonMobilTM PP1014H1 Polypropylene Homopolymer. Datasheet. 2022. p. 2. Available from: https://exxonmobilchemical.ulprospector.com/datasheet.aspx.
19. *Finotello A, Gorla R, Brambilla N, Bedogni F, Auricchio F, Morganti S*. Finite element analysis of transcatheter aortic valve implantation: Insights on the modelling of self-expandable devices. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021; 123: 104772. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104772.
20. *Capelli C, Bosi GM, Cerri E, Nordmeyer J, Odenwald T, Bonhoeffer P et al*. Patient-specific simulations of transcatheter aortic valve stent implantation. *Med Biol Eng Comput*. 2012; 50 (2): 183–192. doi: 10.1007/S11517-012-0864-1.
21. *Онищенко ПС, Клышников КЮ, Овчаренко ЕА*. Оптимизация биологического протеза клапана сердца «ЮниЛайн»: новые инструменты улучшения функции. *Российский журнал биомеханики*. 2024; 28 (1): 10–22. *Onishchenko PS, Klyshnikov KYu, Ovcharenko EA* Optimization of biological heart valve prosthesis «UniLine»: new tools for improving function. *Russian Journal of Biomechanics*. 2024; 28 (1): 10–22. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2024.1.01.
22. *Park J-H, Marwick TH*. Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 19 (4): 169–173. doi: 10.4250/jcu.2011.19.4.169.
23. *Онищенко ПС, Глушкова ТВ, Костюнин АЕ, Резвова МА, Акентьева ТН, Барбараш ЛС*. Компьютерные модели биоматериалов, применяемых для изготовления створчатого аппарата протезов клапанов сердца.

Материаловедение. 2023; (7): 30–39. *Onishchenko PS, Glushkova TV, Kostyunin AE, Rezvova MA, Akentyeva TN, Barbarash LS*. Computer models of biomaterials used for the manufacture of valve leaflets for heart valve prostheses. *Materials Science*. 2023; (7): 30–39. [In Russ, English abstract]. doi: 10.31044/1684-579X-2023-0-7-30-39.

24. *Rousseeuw PJ*. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*. 1987; 20: 53–65. doi: 10.1016/0377-0427(87)90125-7.
25. *Klyshnikov KY, Onischenko PS, Ovcharenko EA*. Study of Biomechanics of the Heart Valve Leaflet Apparatus Using Numerical Simulation Method. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2022; 14 (2): 6–14. doi: 10.17691/stm2022.14.2.01.
26. *Pandya PK, Park MH, Zhu Y, Woo YJ*. Biomechanical analysis of novel leaflet geometries for bioprosthetic valves. *JTCVS Open*. 2023; 14: 77–86. doi: 10.1016/j.xjon.2023.04.007.
27. *Sacks MS, Mirnajafi A, Sun W, Schmidt P*. Bioprosthetic heart valve heterograft biomaterials: structure, mechanical behavior and computational simulation. *Expert Rev Med Devices*. 2006; 3 (6): 817–834. doi: 10.1586/17434440.3.6.817.
28. *Nestola MGC, Zulian P, Gaedke-Merzhäuser L, Krause R*. Fully coupled dynamic simulations of bioprosthetic aortic valves based on an embedded strategy for fluid–structure interaction with contact. *EP Europace*. 2021; 23 (Suppl 1): i96–i104. doi: 10.1093/europace/euaa398.
29. *Kim H, Lu J, Sacks MS, Chandran KB*. Dynamic simulation of bioprosthetic heart valves using a stress resultant shell model. *Ann Biomed Eng*. 2008; 36 (2): 262–275. doi: 10.1007/S10439-007-9409-4.
30. *Stanová V, Rieu R, Thollon L, Salaun E, Rodés-Cabau J, Côté N et al*. Leaflet Mechanical Stress in Different Designs and Generations of Transcatheter Aortic Valves: An *in Vitro* Study. *Struct Heart*. 2024; 8 (2): 100262. doi: 10.1016/j.shj.2023.100262.
31. *Stanová V, Godio Raboutet Y, Barragan P, Thollon L, Pibarot P, Rieu R*. Leaflet stress quantification of porcine vs bovine surgical bioprostheses: an *in vitro* study. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2022; 25 (1): 40–51. doi: 10.1080/10255842.2021.1928092.
32. *Elmariah S, Delaney JAC, Bluemke DA, Budoff MJ, O'Brien KD, Fuster V et al*. Associations of LV Hypertrophy With Prevalent and Incident Valve Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5 (8): 781–788. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.12.025.
33. *Fashanu OE, Upadhrasta S, Zhao D, Budoff MJ, Pandey A, Lima JAC, Michos ED*. Effect of Progression of Valvular Calcification on Left Ventricular Structure and Frequency of Incident Heart Failure (from the Multiethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2020; 134: 99–107. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.017.
34. *Li C, Tong Z, Yongheng W, Xiaoyu L, Hao G*. Fluid–structure interaction simulation of pathological mitral valve dynamics in a coupled mitral valve-left ventricle model. *Intelligent Medicine*. 2023; 03 (02): 104–114. doi: 10.1016/j.imed.2022.06.005.
35. *Pawade TA, Newby DE, Dweck MR*. Calcification in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (5): 561–577. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.066.
36. *Barannyk O, Fraser R, Oshkai P*. A correlation between long-term *in vitro* dynamic calcification and abnormal flow patterns past bioprosthetic heart valves. *J Biol Phys*. 2017; 43 (2): 279–296. doi: 10.1007/s10867-017-9452-9.
37. *Pibarot P, Dumesnil JG*. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009; 119 (7): 1034–1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
38. *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; 169: 138–154. doi: 10.1016/j.actbio.2023.07.044.
39. *Lee JH, Rygg AD, Kolahdouz EM, Rossi S, Retta SM, Duraiswamy N et al*. Fluid–Structure Interaction Models of Bioprosthetic Heart Valve Dynamics in an Experimental Pulse Duplicator. *Ann Biomed Eng*. 2020; 48 (5): 1475–1490. doi: 10.1007/s10439-020-02466-4.
40. *Liu W, Yang G*. Progressive calcification of bioprosthetic mitral valve observed during pregnancy resulting from *in vitro* fertilization: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024; 24 (1): 506. doi: 10.1186/s12872-024-04180-8.

Статья поступила в редакцию 18.06.2025 г.
The article was submitted to the journal on 18.06.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-255-262

ОСОБЕННОСТИ ОТЛОЖЕНИЯ АНТИТЕЛ КЛАССА IgG В БИОЛОГИЧЕСКОМ КОМПОНЕНТЕ ЭПОКСИОБРАБОТАННЫХ КСЕНОГЕННЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, А.А. Клюева, Т.Н. Акентьева, Л.А. Богданов, Р.А. Мухамадияров, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, Е.А. Овчаренко

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Цель: оценить изменение иммуногенности эпоксиобработанных ксенобиопротезов клапанов сердца (БП) при их функционировании в организме реципиентов посредством детекции человеческих антител класса IgG в биоматериале эксплантированных образцов. **Материалы и методы.** Изучено 14 БП, удаленных в ходе репротезирования клапанов. Из них 3 клапана иссечены через 1, 20 и 42 дня после имплантации, тогда как 11 БП функционировали от 3 до 25 лет. Из створчатого аппарата исследуемых БП подготовлены гистологические срезы, которые окрашивали иммуногистохимически с помощью антитела к человеческому IgG и пентахромом по Расселу–Мовату. Часть фрагментов створок изучена методом сканирующей электронной микроскопии. **Результаты.** Удаленные по причине ранних дисфункций БП, функционировавшие 1, 20 и 42 дня, не имели дегенеративных изменений в биоматериале, однако на поверхности их створок присутствовали незначительные тромбы. В свою очередь, клапаны, функционировавшие от 3 до 25 лет, развили признаки структурной дегенерации биологической ткани, включающие наличие в створках разрывов и крупных кальцификатов. Также эти БП характеризовались умеренной макрофагальной инфильтрацией и незначительным нарастанием паннуса на поверхности створчатого аппарата. Иммуногистохимическое окрашивание гистологических срезов на иммуноглобулин IgG человека продемонстрировало интенсивное отложение антител в биоматериале всех исследуемых БП вне зависимости от времени их функционирования. Положительное окрашивание на IgG человека отмечено вдоль волокон ксеногенной ткани, но отсутствовало в тканях реципиента (в тромбах и паннусе). **Заключение.** Биологический элемент БП не теряет иммуногенных свойств даже при длительном (до 25 лет) функционировании в организме реципиента.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, структурная дегенерация клапана, антитела класса IgG, иммунный ответ, иммуногистохимия.

FEATURES OF IgG ANTIBODY DEPOSITION IN EPOXY-TREATED XENOGENEIC BIOPROSTHETIC HEART VALVES

A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, A.A. Klyueva, T.N. Akentyeva, L.A. Bogdanov, R.A. Mukhamadiyarov, K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, E.A. Ovcharenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Objective: to evaluate changes in the immunogenicity of epoxy-treated xenogeneic bioprosthetic heart valves (BHVs) during *in vivo* function by detecting human IgG antibodies in the biomaterial of explanted samples. **Materials and methods.** Fourteen BHVs explanted during repeat valve replacement were examined. Of these, three valves were removed at 1, 20, and 42 days after implantation, while 11 valves had functioned for periods ranging from 3 to 25 years. Histological sections were prepared from the valve leaflets and analyzed by immunohistochemistry using antibodies against human immunoglobulin G (IgG), as well as Russell–Movat pentachrome staining. Selected leaflet fragments were additionally examined by scanning electron microscopy. **Results.** BHVs removed due to early dysfunction after 1, 20, and 42 days of implantation showed no signs of biomaterial degeneration; however, small thrombi were detected on their leaflet surfaces. In contrast, valves that had functioned

Для корреспонденции: Костюнин Александр Евгеньевич. Адрес: 650002, Кемерово, бульвар Академика Л.С. Барбараша, д. 6. Тел. (900) 108-10-97. E-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

Corresponding author: Alexander Kostyunin. Address: 6, Akademika Barbarasha bul'var, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Phone: (900) 108-10-97. E-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

for 3 to 25 years exhibited clear features of structural degeneration of the biological tissue, including leaflet tears and extensive calcification. These BHVs were also characterized by moderate macrophage infiltration and a slight increase in pannus on the valve surface. Immunohistochemical staining of histological sections for human IgG revealed intense antibody deposition within the biomaterial of all examined BHVs, irrespective of implantation duration. Positive IgG staining was localized along the fibers of the xenogeneic tissue and was absent in recipient tissues, including thrombi and pannus. **Conclusion.** The biological component of BHVs retains its immunogenic properties even after long-term (up to 25 years) function in the recipient's body.

Keywords: bioprosthetic heart valves, structural valve degeneration, IgG antibodies, immune response, immunohistochemistry.

ВВЕДЕНИЕ

«Золотым стандартом» лечения тяжелых патологий клапанного аппарата сердца является протезирование пораженных клапанов биологическими или механическими протезами [1, 2]. В последние десятилетия с этой целью все чаще применяют ксеногенные биопротезы (БП), изготовленные из химически стабилизированных тканей животных – аортального комплекса свиньи, свиного, бычьего или лошадиного перикарда [3–5]. Низкая тромбогенность выгодно отличает БП от механических аналогов, поскольку позволяет реципиентам отказаться от пожизненной антикоагулянтной терапии и связанных с ней рисков геморрагических событий. Впрочем, в среднем через 15 лет после имплантации до половины БП требуют замены из-за развития протезных дисфункций, обусловленных структурной дегенерацией клапанов (СДК) [6–8]. В качестве одного из ведущих механизмов, стоящих за развитием СДК, выступает иммунное отторжение имплантатов [9, 10].

Несколько групп исследователей сообщили о присутствии плотных лейкоцитарных инфильтратов в створках БП, удаленных у пациентов по причине СДК [11–14]. Помимо клеточных элементов иммунной системы в поврежденном биоматериале клапанов выявлено отложение факторов гуморального иммунитета, включающих антитела класса IgM и IgG, C4d-компонент комплемента и мембран-атакующий комплекс C5b-9 [14–16]. Нужно отметить, что роль антител и компонентов системы комплемента в развитии СДК изучена хуже, нежели участие клеточно-опосредованного воспаления [17]. Обычно вклад антительного иммунитета в патогенез СДК рассматривают с позиции опсонизации антителами ксеногенных тканей БП, что в последующем способствует рекрутированию лейкоцитов [17]. Связываясь посредством Fab-фрагментов с остаточными антигенами животных в биоматериале, антитела могут взаимодействовать свободными Fc-концами с Fcγ-рецепторами моноцитов и других иммунных клеток, провоцируя их активацию и адгезию к поверхности БП [18]. Проникающие в биоматериал лейкоциты производят различные матрикс-деградирующие факторы (включая протеолитические и окислительные ферменты, а также кальций-связывающие белки), что ведет к развитию дегенеративных изменений в створках имплантатов [9, 10].

Известно, что замена клапана ксеногенным БП вызывает у реципиента значительное (в 2–5 раз) повышение титров антител, специфичных к некоторым антигенам животных, например, галактоза-α-1,3-галактозе (α-Гал) и N-гликолилнейраминовой кислоте (N-ГНК) [16, 19, 20]. Повышенные уровни антител к α-Гал и N-ГНК у пациентов отмечены даже через 2–4 года после имплантации БП [16, 19]. Впрочем, первично увеличенные титры антител к указанным ксеногликанам демонстрируют тенденцию к снижению через 2 года после протезирования клапана, что косвенно указывает на элиминацию антигенов [16]. Клинические наблюдения подтверждают результаты иммуногистохимических исследований, проведенных нашей командой ранее: полученные данные свидетельствуют о постепенном разрушении N-ГНК в биоматериале БП с полной элиминацией этого антигена примерно через 2,5 года функционирования клапана в организме реципиента [21].

В совокупности вышеприведенные сведения указывают на снижение остаточной иммуногенности БП со временем, что плохо согласуется с результатами гистологических исследований, поскольку наиболее выраженную лейкоцитарную инфильтрацию наблюдают не на ранних, а на поздних сроках функционирования имплантатов [11–14]. Для изучения этого противоречия мы оценили изменение иммуногенности БП путем детекции человеческих антител класса IgG в тканях иссеченных ксеноклапанов, функционировавших в течение разных отрезков времени (от 1 дня до 25 лет).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые образцы

Материалом для исследования стали 14 эпоксиобработанных ксеногенных БП, которые были удалены у реципиентов во время репротезирования клапанов из аортальной (n = 2) и митральной (n = 12) позиций. Изученные БП были представлены моделями производства ЗАО «НеоКор» (Кемерово, Россия), включающими ксеноперикардиальные клапаны «ЮниЛайн» (n = 6) и «ТиАра» (n = 2), а также ксеноаортальные имплантаты «ПериКор» (n = 2) и «КемКор» (n = 4).

Только протезы модели «ТиАра» замещали аортальный клапан.

В исследованной серии образцов 3 ксеноперикардиальных клапана иссекли после непродолжительного периода функционирования, составившего 1, 20 и 42 дня. При этом удаление БП через день после протезирования не было связано с дисфункцией имплантата и выполнено в ходе экстренного вмешательства из-за разрыва задней стенки левого желудочка. Клапаны «ТиАра», функционировавшие 20 и 42 дня, удалили по причине деформации каркаса, которая привела к их недостаточности. Наконец, остальные 11 БП эксплантировали ввиду СДК в период от 3 до 25 лет после протезирования. В среднем ксеноперикардиальные БП функционировали меньший период времени по сравнению с ксеноаортальными – 68 [45,5–76,5; 34–78] месяцев против 194 [168,8–240,8; 129–300] месяцев соответственно (данные представлены в виде медианы, процентилей, минимальных и максимальных значений – Me [25–75%; min-max]). Детальная характеристика изученных БП приведена в таблице.

Гистологические и иммуногистохимические окрашивания

Удаленные БП помещали в стерильный 0,9% раствор натрия хлорида и доставляли в лабораторию. После макроскопического анализа клапаны готовили для гистологических и иммуногистохимических окрашиваний. С этой целью фрагменты створчатого аппарата БП фиксировали в среде для быстрого замораживания тканей Neg-50 (6502, Thermo Fisher Scientific, США) и использовали для подготовки гистологических срезов толщиной 6 мкм с помощью микротом-криостата HM525 (Thermo Fisher Scientific, США). Срезы размещали на предметные стекла. В качестве группы сравнения использовали срезы, полученные из интактных БП моделей «ЮниЛайн» и «КемКор».

Для дифференциации основных компонентов внеклеточного матрикса створок применяли пентахромное окрашивание по Расселу–Мовату, используя коммерческий набор реактивов (ab245884, Abcam, Великобритания) в соответствии с инструкцией производителя.

Детекцию человеческих иммуноглобулинов IgG в срезах производили с применением соответствующего антитела (MAA544Hu22, Cloud-Clone Corp., КНР) и набора для иммуногистохимических окрашиваний NovoLink Polimer DS (RE7150-CE, Leica Biosystems, США). Сначала срезы 10 минут инкубировали в 4% параформальдегиде при комнатной температуре, трижды отмывали (по 5 минут) в фосфатно-солевом буфере (ФСБ, pH 7,4), а затем выполняли иммуногистохимическую реакцию по протоколу производителя указанного набора. Антитело к человеческому иммуноглобулину разводили в 1% солевом растворе бычьего сывороточного альбумина в соотношении 1 : 16000. Инкубацию срезов с первичным антителом производили в закрытом коробе при 4 °C в течение 18 часов. После окрашивания срезы заключали под покровное стекло с помощью монтирующей среды

Таблица

Ключевые характеристики исследованных биопротезов клапанов сердца и их реципиентов

Key characteristics of the studied bioprosthetic heart valves and their recipients

Случай	Пол пациента	Возраст пациента на момент реоперации, лет	Модель БП	Долговечность БП
Ранние дисфункции				
1	Женщина	71	ЮниЛайн	1 день
2	Женщина	66	ТиАра	20 дней
3	Мужчина	75	ТиАра	42 дня
Поздние дисфункции				
4	Мужчина	72	ЮниЛайн	34 месяца
5	Женщина	77	ЮниЛайн	63 месяца
6	Мужчина	66	ЮниЛайн	68 месяцев
7	Женщина	37	ЮниЛайн	75 месяцев
8	Женщина	72	ЮниЛайн	78 месяцев
9	Женщина	67	ПериКор	129 месяцев
11	Мужчина	68	ПериКор	182 месяца
12	Женщина	70	КемКор	184 месяца
10	Женщина	59	КемКор	204 месяца
13	Мужчина	69	КемКор	221 месяц
14	Мужчина	60	КемКор	300 месяцев

Примечание. БП – биопротез клапана сердца.

Note. БП – bioprosthetic heart valve.

Витрогель (HM-VI-A250, «БиоВитрум», Россия). Контролем выступали срезы, окрашиваемые без добавления первичного антитела.

Световая микроскопия и подготовка изображений

Для визуализации окрашенных срезов выполняли сканирование предметных стекол на автоматизированном лабораторном биологическом микроскопе MT5300L (Meiji Techno, США). Обработку гистологических слайдов и подготовку изображений производили в программе QuPath v.0.6.0 [22].

Сканирующая электронная микроскопия

Для ультраструктурного анализа створок удаленных БП применяли метод сканирующей электронной микроскопии, при этом образцы готовили к исследованию согласно ранее разработанному нами протоколу [23]. Так, фрагменты биоматериала сутки фиксировали в 2 сменах (по 12 часов каждая) 10% нейтрального забуференного формалина (B06-003, «ЭргоПродакшн», Россия) при 4 °C. Далее их 3 раза (по 10 минут) отмывали в ФСБ (pH 7,4) и последовательно инкубировали в 1% буферном и 2% водном растворах тетроксида осмия (19110, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 16 и 40 часов соответственно. Затем фрагменты тканей 4 раза отмывали в ФСБ (по 15 минут) и дегидратировали в восходящей концентрации этилового спирта (50, 60, 70, 80 и 95%, 2 раза по 15 минут на каждую смену). После обработки этанолом выполняли окрашивание образцов в 2% спиртовом растворе уранилацетата (22400-2, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 16 часов, обезвоживание в 95% этаноле (2 раза по 15 минут), а также изопропаноле (06-002, «ЭргоПродакшн», Россия) и ацетоне (6-09-20-03-83, ЭКОС-1, Россия), по 2 часа на каждый. Далее исследуемые образцы пропитывали смесью (1 : 1) ацетона и эпоксидной смолы (13900, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 16 часов, выдерживали в эпоксидной смоле 24 часа, в конце на сутки погружая в свежую эпоксидную смолу при 60 °C. После затвердевания смолы образцы обрабатывали на шлифовально-полировальном станке TegraPol-11 (Struers, Дания), 7 минут контрастировали цитратом свинца Рейнольдса (17810, Electron Microscopy Sciences, США) и промывали в бидистиллированной воде (3 смены по 5 минут). Наконец, образцы покрывали углеродным напылением с помощью настольной машины для нанесения покрытий Leica EM ACE200 (Leica Microsystems, Германия) и визуализировали на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ в режиме обратно рассеянных электронов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопическое изучение эксплантированных БП не выявило признаков дегенерации биоматериала в трех образцах, удаленных в раннем послеоперационном периоде (1, 20 и 42 дня), тогда как остальные клапаны имели классические признаки СДК. При этом для ксеноперикардиальных клапанов «ЮниЛайн» были характерны обширные кальцификаты, локализованные в комиссуральной зоне, основании и куполе створок. В ксеноаортальных клапанах («ПериКор» и «КемКор») помимо крупных кальцификатов выявлены разрывы в области комиссур и перфорации в куполе створок. Также мы наблюдали умеренное разрастание соединительной ткани (паннуса) в основании створок и в комиссуральной зоне БП со стороны оттока. Паннус отмечен в БП, функционировавших дольше 3 лет. Кроме того, на поверхности створок всех БП (включая клапаны, функционировавшие 1, 20 и 42 дня) присутствовали отдельные микротромбы, но крупных тромботических масс или вегетаций не выявлено.

Анализ гистологических срезов, окрашенных пентахромом по Расселу–Мовату, показал сходную гистопатологическую картину между ксеноперикардиальными и ксеноаортальными БП. В частности, створки обоих типов имплантатов состояли исключительно из коллагена без признаков эластических волокон и мукополисахаридов, тогда как на их поверхности присутствовали незначительные отложения фибрина (рис. 1, а). Паннус, сформированный на створках, легко идентифицировался благодаря обилию мукополисахаридов в его структуре (рис. 1, б). Клеточные инфильтраты локализовались преимущественно в предповерхностных слоях биоматериала и на поверхности створчатого аппарата (рис. 1, в). При этом в тканях БП, удаленных в период 1–42 дня, клетки реципиента встречались единично, тогда как в остальных клапанах они образовывали плотные скопления. Следует отметить, что для ксеноаортальных, но не ксеноперикардиальных, клапанов очаги клеточной инфильтрации отмечены в толще ткани, особенно по периферии перфораций и крупных кальциевых депозитов. Изучение ультраструктуры клеточных элементов показало, что их скопления главным образом состоят из канонических макрофагов, а также единичных нейтрофилов (рис. 1, г).

Результаты иммуногистохимического исследования продемонстрировали интенсивное положительное окрашивание на антитела класса IgG человека во всех исследуемых БП вне зависимости от их типа и времени функционирования (рис. 2). Важно отметить, что положительный сигнал был ассоциирован с волокнами биоматериала, однако присутствующие на поверхности створок микротромбы и паннус не окрашивались антителами к человеческому иммуноглобулину IgG, что свидетельствует о специфичном связывании последнего с биоматериалом.

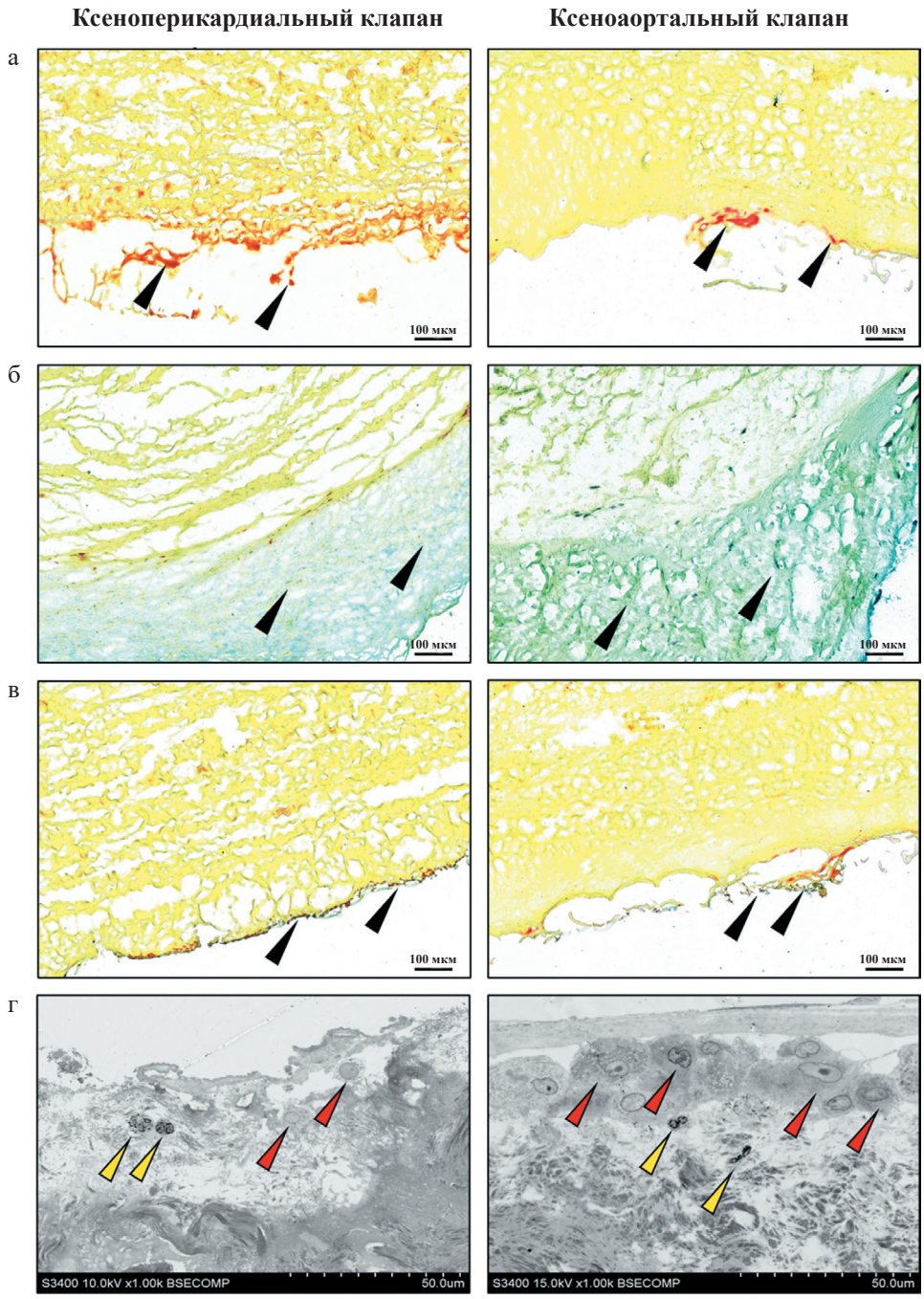


Рис. 1. Результаты окрашивания тканей исследованных биопротезов клапанов сердца пентахромом по Расселу–Мовату: а – створки ксеноперикардиальных и ксеноаортальных клапанов состоят из коллагеновых волокон (желтое окрашивание) без признаков эластина и мукополисахаридов, тогда как на их поверхности присутствуют незначительные отложения фибрина (красное окрашивание, стрелки указывают на микротромбы); б – паннус, сформированный на поверхности створчатого аппарата биопротезов, имел плотную структуру и состоял из богатых мукополисахаридами (зеленое окрашивание) коллагеновых волокон (стрелки указывают на паннус); в – как в случае ксеноперикардиальных, так и в случае ксеноаортальных клапанов клетки реципиента инфильтрировали в основном поверхность и рыхлые предповерхностные слои биоматериала (стрелки указывают на клетки реципиента); г – электронно-микроскопическое исследование показало, что клеточные инфильтраты в биопротезах составлены преимущественно макрофагами (красные стрелки) и единичными нейтрофилами (желтые стрелки)

Fig. 1. Movat pentachrome staining of tissues from the studied bioprosthetic heart valves: a – leaflets of xenopericardial and xenoaortic valves composed predominantly of collagen fibers (yellow staining), with no evidence of elastin or mucopolysaccharides; but minimal fibrin deposits are present on the surface (red staining; arrows indicate microthrombi); б – pannus formed on the surface of the bioprosthetic valve apparatus shows a dense structure composed of collagen fibers rich in mucopolysaccharides (green staining; arrows indicate pannus); в – as observed in both xenopericardial and xenoaortic valves, recipient cells infiltrate mainly the surface and superficial loose layers of the biomaterial (arrows indicate recipient cells); г – electron microscopy demonstrates that the cellular infiltrates within the bioprostheses consist predominantly of macrophages (red arrows) with occasional neutrophils (yellow arrows)

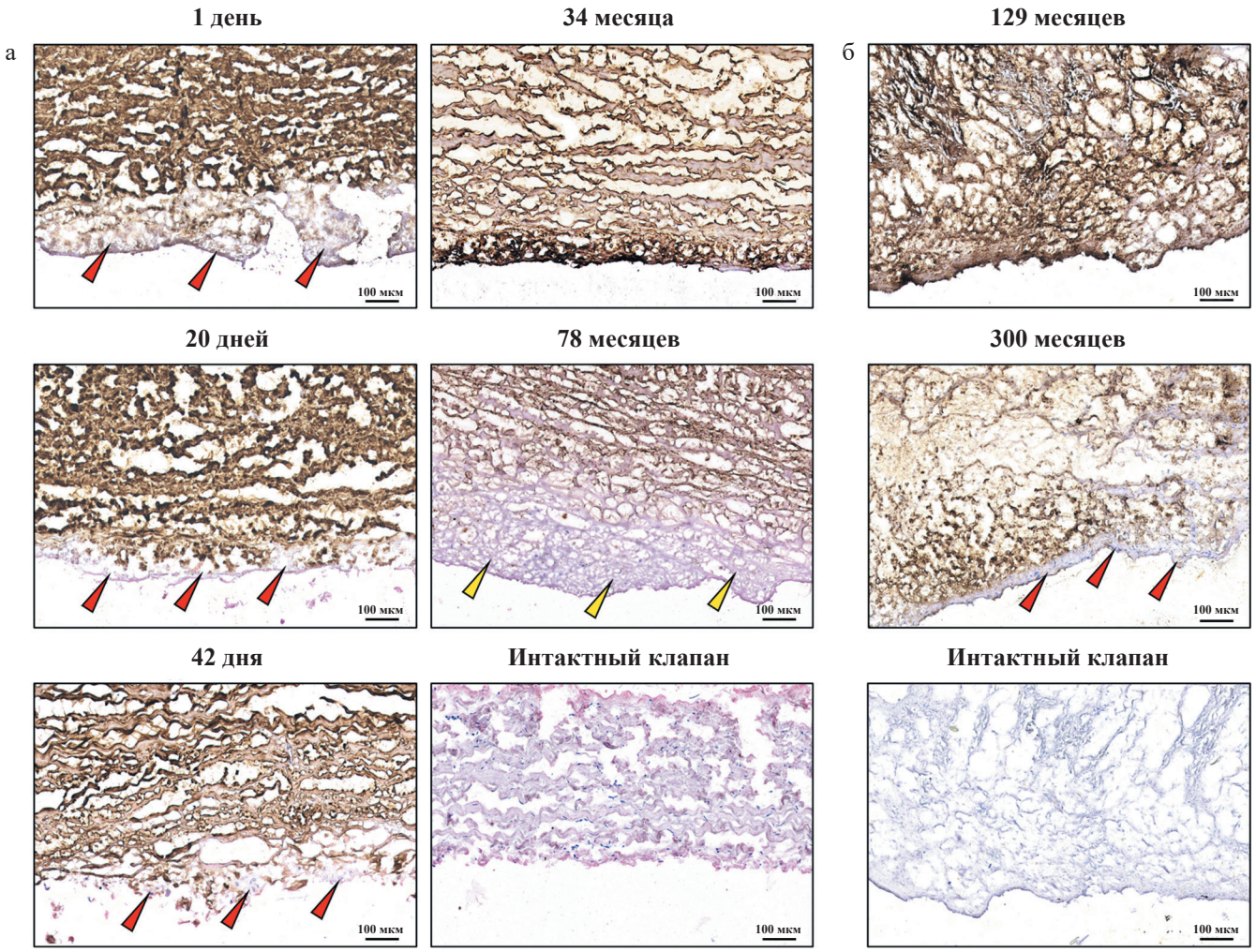


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования серии изученных биопротезов клапанов сердца. Биологический материал и ксеноперикардиальных (а), и ксеноаортальных клапанов (б), удаленных у пациентов, интенсивно окрашивался антителами к иммуноглобулину IgG человека вне зависимости от периода имплантации (на рисунке представлены биопротезы с крайними сроками функционирования). Обратите внимание, что ткани реципиента (тромбы и паннус) не демонстрируют положительного окрашивания к человеческому антителу (красные стрелки указывают на микротромбы, желтые стрелки указывают на паннус)

Fig. 2. Immunohistochemical staining of the studied bioprosthetic heart valves. Biomaterial from both xenopericardial (a) and xenoaortic (б) valves explanted from patients was intensely stained with anti-IgG antibodies, regardless of the implantation duration (bioprostheses with the shortest and longest functional periods are shown). In contrast, recipient-derived tissues, including thrombi and pannus, exhibited no positive staining for human IgG (red arrows indicate microthrombi; yellow arrows indicate pannus)

Ткани интактных (контрольных) БП показали отсутствие положительной окраски.

ОБСУЖДЕНИЕ

В биологическом материале всех изученных нами ксеногенных БП присутствовали как человеческие иммуноглобулины IgG, так и скопления лейкоцитов, составленные макрофагами и нейтрофилами. Характер клеточной инфильтрации БП (в частности, отсутствие в тканях клапанов лимфоцитов) свидетельствует о развитии неспецифического иммунного ответа, что согласуется с данными, полученными другими коллективами авторов [11–14]. Необходимо заметить, что несмотря на интенсивное отложение антител реципиента в створках БП уже в первые часы функционирования клапанов, клеточная инвазия происходит значительно позже. Так, мы наблюдали лишь единичные моноциты/макрофаги на поверхности БП, удаленных в раннем послеоперационном периоде (через 1, 20 и 42 дня), тогда как крупные лейкоцитарные инфильтраты встречались в клапанах, функционировавших 3 года и более. Это наблюдение подразумевает, что опсонизация антителами химически фиксированного ксенобиоматериала может не являться ведущим триггером для миграции и адгезии иммунных клеток к имплантату.

Любопытным открытием, сделанным в ходе настоящего исследования, стало то, что осаждение им-

муноглобулинов человека в биологическом компоненте БП не уменьшается со временем: створки всех изученных клапанов демонстрировали интенсивное положительное окрашивание на человеческие антитела изотипа IgG независимо от сроков функционирования. Хотя данные предыдущих исследований указывают на постепенную элиминацию некоторых антигенов животных (например, α-Гал и N-ГНК) в БП, очевидно, ксенобиоматериал сохраняет высокую иммуногенность даже через 25 лет после протезирования [16, 21]. Вероятнее всего, стабилизированный диэпоксидными соединениями свиной и бычий коллаген, составляющий основу клапанного биоматериала, сам по себе выступает в роли антигена, провоцирующего антительный иммунный ответ. Кроме того, недавно в фиксированном глутаровым альдегидом бычьем перикарде идентифицировали 19 белков, к которым у реципиентов БП вырабатываются специфичные антитела [20]. Подавляющее большинство из этих белковых антигенов имеют субклеточную локализацию и, по-видимому, связаны с остаточными клетками донора [20]. Это свидетельствует о важности иммунногенной роли клеточного компонента биоматериала.

Механизмы, посредством которых отложение антител в тканях БП способно ускорять развитие СДК, не изучены, но значимость роли антительного иммунного ответа в процессе дегенерации искусственных клапанов продемонстрирована *in vivo*. Так, предварительная обработка антителами фрагментов стабилизированного глутаровым альдегидом биоматериала усиливала их кальцификацию в мышиной, крысиной и кроличьей моделях подкожной имплантации [16, 24–26].

Следует заметить, что настоящее исследование является первой работой, оценивающей изменение иммуногенности эпоксиобработанных ксеногенных БП со временем. Впрочем, это исследование имеет некоторые ограничения. Самое главное из них состоит в том, что нами не идентифицированы конкретные компоненты ксенобиоматериала, провоцирующие выработку антител и обуславливающие их связывание с тканями БП. Выявление таких антигенов в будущем, а также изучение их стабильности может существенно улучшить подходы к созданию иммунологически инертных имплантатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показывают, что в эпоксиобработанных тканях ксеногенных БП уже с первого дня имплантации наблюдается интенсивное отложение человеческих иммуноглобулинов IgG. Способность связывать антитела эпоксиобработанный ксенобиоматериал сохраняет даже после 25 лет функционирования клапана в организме реципиента. Это указывает на сохранение его иммуногенных свойств, несмотря на ранее установленное постепенное разрушение некоторых углеводных ксеноантигенов.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проведено в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 19 от 06.11.2018 г.). Пациенты подписали письменное информированное согласие.

Работа подготовлена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН по фундаментальной теме НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F et al.* 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2021; 143 (5): e72–e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923.
2. *Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022; 43 (7): 561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
3. *Барбараш ЛС, Журавлева ИЮ.* Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012; 1: 4–11. *Barbarash LS, Zhuravleva IYu.* Bioprosthetic heart valve evolution: two decades of advances and challenges. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012; 1: 4–11. (in Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2012-1-4-11.
4. *Velho TR, Pereira RM, Fernandes F, Guerra NC, Ferreira R, Nobre Â.* Bioprosthetic aortic valve degeneration: a review from a basic science perspective. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2022; 37 (2): 239–250. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0635.
5. *Wen S, Zhou Y, Yim WY, Wang S, Xu L, Shi J et al.* Mechanisms and drug therapies of bioprosthetic heart valve calcification. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 909801. doi: 10.3389/fphar.2022.909801.
6. *Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T et al.* Standardized de-

finitions 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; 38 (45): 3382–3390. doi: 10.1093/eurheartj/ehx303.

7. *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; 137 (4): 388–399. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729.
8. *Pibarot P, Dumesnil JG.* Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009; 119 (7): 1034–1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.
9. *Cote N, Pibarot P, Clavel MA.* Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32 (2): 123–129. doi: 10.1097/HCO.0000000000000372.
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; 9 (19): e018506. doi: 10.1161/JAHA.120.018506.
11. *Мухамадияров РА, Рутковская НВ, Сидорова ОД, Барбараш ЛС.* Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (6): 662–668. *Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Sidorova OD, Barbarash LS.* Cellular composition of calcified bioprosthetic heart valves. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 662–668. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn560.
12. *Shetty R, Pibarot P, Audet A, Janvier R, Dagenais F, Perron J et al.* Lipid-mediated inflammation and degeneration of bioprosthetic heart valves. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39 (6): 471–480. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02132.x.
13. *Sakaue T, Koyama T, Nakamura Y, Okamoto K, Kawashima T, Umeno T et al.* Bioprosthetic valve deterioration: accumulation of circulating proteins and macrophages in the valve interstitium. *JACC Basic Transl Sci*. 2023; 8 (7): 862–880. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.01.003.
14. *Nair V, Law KB, Li AY, Phillips KR, David TE, Butany J.* Characterizing the inflammatory reaction in explanted Medtronic Freestyle stentless porcine aortic bioprosthesis over a 6-year period. *Cardiovasc Pathol*. 2012; 21 (3): 158–168. doi: 10.1016/j.carpath.2011.05.003.
15. *Manji RA, Hara H, Cooper DK.* Characterization of the cellular infiltrate in bioprosthetic heart valves explanted from patients with structural valve deterioration. *Xenotransplantation.* 2015; 22 (5): 406–407. doi: 10.1111/xen.12187.
16. *Senage T, Paul A, Le Tourneau T, Fellah-Hebia I, Vadori M, Bashir S et al.* The role of antibody responses against glycans in bioprosthetic heart valve calcification and deterioration. *Nat Med*. 2022; 28 (2): 283–294. doi: 10.1038/s41591-022-01682-w.
17. *Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J.* Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology*. 2009; 55 (2): 135–144. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03190.x.
18. *Rosales C.* Fcγ receptor heterogeneity in leukocyte functional responses. *Front Immunol*. 2017; 8: 280. doi: 10.3389/fimmu.2017.00280.
19. *Böer U, Schridde A, Anssar M, Klingenberg M, Sarikouch S, Dellmann A et al.* The immune response to crosslinked tissue is reduced in decellularized xenogeneic and absent in decellularized allogeneic heart valves. *Int J Artif Organs*. 2015; 38 (4): 199–209. doi: 10.5301/ijao.5000395.
20. *Gates KV, Xing Q, Griffiths LG.* Immunoproteomic identification of noncarbohydrate antigens eliciting graft-specific adaptive immune responses in patients with bovine pericardial bioprosthetic heart valves. *Proteomics Clin Appl*. 2019; 13 (4): e1800129. doi: 10.1002/prca.201800129.
21. *Костюнин АЕ, Глушкова ТВ, Резвова МА, Клышников КЮ, Онищенко ПС, Овчаренко ЕА.* N-гликолилнейраминовая кислота как возможный триггер иммунного отторжения эпоксиобработанных ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023; 12 (3): 173–180. *Kostyunin AE, Glushkova TV, Rezvova MA, Klyshnikov KYu, Onishchenko PS, Ovcharenko EA.* N-glycolylneuraminic acid as a possible trigger for immune rejection of epoxy-treated xenopericardial heart valve bioprostheses. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023; 12 (3): 173–180. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-173-180.
22. *Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD et al.* QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 16878. doi: 10.1038/s41598-017-17204-5.
23. *Mukhamadiyarov RA, Bogdanov LA, Glushkova TV, Shishkova DK, Kostyunin AE, Koshelev VA et al.* EMbedding and backscattered scanning electron microscopy: a detailed protocol for the whole-specimen, high-resolution analysis of cardiovascular tissues. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.
24. *Human P, Zilla P.* Characterization of the immune response to valve bioprostheses and its role in primary tissue failure. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71 (5 Suppl): S385–S388. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02492-4.
25. *Lila N, McGregor CG, Carpentier S, Rancic J, Byrne GW, Carpentier A.* Gal knockout pig pericardium: new source of material for heart valve bioprostheses. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (5): 538–543. doi: 10.1016/j.healun.2009.10.007.
26. *McGregor CG, Carpentier A, Lila N, Logan JS, Byrne GW.* Cardiac xenotransplantation technology provides materials for improved bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 141 (1): 269–275. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.064.

Статья поступила в редакцию 14.07.2025 г.
The article was submitted to the journal on 14.07.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-1-263-275

HYDROXYAPATITE AS A MATERIAL FOR TRANSPLANTOLOGY: CLINICAL EXPERIENCE AND PROSPECTS OF APPLICATION

V.A. Markelov, K.V. Danilko, R.R. Yazgarova, I.Sh. Akhatov, V.N. Pavlov
Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

The centrepiece of this analytical review is the metabolism of hydroxyapatite in its natural, bone, and synthetic forms, where the mitochondria-mediated mechanism may serve as the leading mechanism. The possibility that osteoblast mitochondria play an important role in the initial stages of bone mineralisation is discussed. Furthermore, the paper highlights the key role of mitochondria in the metabolism of synthetic hydroxyapatite. Differences between the results of *in vivo* and *in vitro* studies using synthetic hydroxyapatite of different morphologies are also detailed. It is noted that long-term infiltration with immune cells and *in vivo* studies are necessary to adequately evaluate hydroxyapatite as a bone-plastic material. Particular attention is given to the interaction of hydroxyapatite with immune cells and its ability to affect the ribosomes and mitochondria of cells. Due to its mechanical properties, scalability, and potential use for the treatment of extensive bone defects of tumor origin, hydroxyapatite is a promising material. This study also highlights the importance of further development of *in vitro* research methods in the context of their biomimeticity. Overall, this work offers a theoretical direction for future studies of hydroxyapatite as a bone grafting material and emphasises the value of *in vivo* studies.

Keywords: hydroxyapatite, bone grafting, nanoparticles, immune response, mitochondria.

INTRODUCTION

The basis of modern medical technologies aimed at bone tissue regeneration is the widespread use of grafts, the main component of which is hydroxyapatite. The diversity of grafts and their constituent materials used is an equal reflection of the extremely large variety of pathological conditions of bone tissue requiring the application of regenerative medicine technologies.

At the same time, the use of any grafts requires preliminary detailed analysis of the immune response in response to the introduction of this or that material. In this context, the unique properties of such materials as hydroxyapatites and their compositions [1, 2], including exceptional phenomena in the context of immune response [3–5], become extremely important. In this regard, there is a need for a more detailed presentation of hydroxyapatites and their compositions as the main components for the fabrication of grafts to restore structural and functional pathologies of bone tissue.

NATIVE FORM OF HYDROXYAPATITE: DESCRIPTION OF STRUCTURE AND FUNCTIONS IN THE BODY

First of all, it is necessary to note the fact that hydroxyapatite is the native form of bone tissue calcium and occupies 70–90% of the bone tissue matrix volume. In bone tissue, hydroxyapatite is represented in the form of crystals of small size and is characterized by the stoichiometric formula $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ [6]. According to the age of a person, three main ranges of their average size are distinguished: up to 6 six years of age, 188–215 nanometers; between 6–19 years of age, 232–252 nanometers; and in adulthood, 252–283 nanometers [7]. Together with collagen I, which occupies up to 90% of the organic phase of bone, it forms the spectrum of the main structural and functional features of bone tissue [8].

The initial onset of mineral component formation in bone tissue is ensured by the energy-dependent transport of Ca^{2+} ions and PO_4^{3-} anions into the mitochondria of osteoblasts (Fig.). Upon reaching the solubility threshold, micropackages of amorphous calcium phosphate or Posner clusters with the proposed formula $Ca_9(PO_4)_6$ are precipitated; these are thought to be stabilized by an organic component represented by acidic non-collagenous proteins, including osteocalcin, osteopontin, and bone sialoprotein. Further release of amorphous calcium phosphate may occur via two pathways: direct transport across the mitochondrial membrane or reverse phagocytosis [9].

At the initial stage, the vesicular contents form shapeless accumulations of calcium phosphate in close association with collagen fibers. During subsequent ion diffusion, nascent hydroxyapatite platelets are formed, which, upon contact with one another, lead to a marked increase in the degree of crystallinity [10]. As a result, partially under the influence of non-collagenous proteins [11–13], lamellar structures 2–4 nm in thickness are formed, with their longitudinal axis oriented parallel to the axis of collagen fibrils (Fig.) [6].

Corresponding author: Vitaliy Markelov. Address: 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation.
Phone: (987) 097-92-48. E-mail: marckelow.vitalick2017@yandex.ru

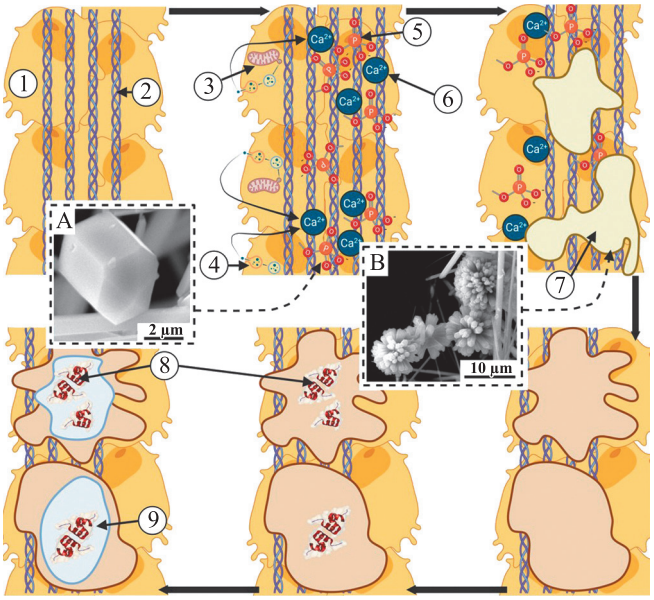


Fig. Scheme of the stages of collagen fibril calcification

Collagen fibrils act as an organizing component in the formation of growth centers of hydroxyapatite crystals [9, 15]. The initiation of hydroxyapatite crystals formation depends on amino acid patterns, in particular, the triplet of amino acids glycine-proline-hydroxyproline, which is the dominant motif of tropocollagen. This process is caused by the formation of ionic bonds between calcium atoms, oxygen atoms of carbonyl groups of the polypeptide backbone, and side chains of proline and hydroxyproline [16]. If we consider a quasi-hexagonal model, lysine at position 108, glutamic acid at positions 110, 116, 582, and 815, and arginine at positions 350, 581, and 816 form a stereochemical pocket for optimal binding of calcium ions and phosphate ions [9]. The functionality of non-collagen proteins is largely due to the effect of osteocalcin. This protein plays a guiding role in the process of intrafibrillar appearance of hydroxyapatite crystals in type I collagen fibrils [17, 18].

As a rule, bone tissue hydroxyapatite is carbonated with carbonate to some extent. The normal range of carbonate substitution is 2–9% [19]. Substitution by carbonate ions occurs at the positions of phosphate ions $(PO_4)^{3-}$ (major B-type substitution) and hydroxyl groups OH^- (minor A-type substitution), thereby provoking a change in crystal structure and molar Ca/P ratio [19, 20]. In the case of hydroxyl ion substitution, which is characteristic of bone apatite, a state of hydroxyl deficiency is formed, which has different degrees of severity depending on the type of bone tissue [21]. Subsequently, it increases the solubility of bone material [22].

As a consequence of this substitution, the mineral component of bone plays the role of the main depot of calcium, phosphorus, magnesium and a number of other mineral elements; this process has a high regulatory potential for the metabolism of these elements in the whole organism [23, 19]. It is quite obvious that substitution by the mentioned elements affects numerous parameters of the crystal lattice. Iron and strontium have a positive effect on the dimensional characteristics of its individual elements, while zinc and magnesium have the opposite effect. For magnesium, zinc, and iron, a negative effect on the crystallinity of hydroxyapatite was revealed, for strontium – positive [23]. It is also noteworthy that the indicated effect of changing the crystalline microstructure of the mineral component demonstrates a striking heterogeneity in the composition of a single bone [24]. Relatively high strontium content is characteristic of regions with high metabolic activity and newly formed bone structures [25].

The most regular pattern of heterogeneity is the difference of surface and inner layers of hydroxyapatite. The surface layer is in the form of hydrated amorphous calcium phosphate 0.8 [19] or 1–2 nanometers thick [26] and a more crystallized core [19]. Hydroxyapatite is characterized by an extremely flexible microcrystalline structure, suggesting an extremely broad list of elements suitable as substituents. This may account for a wider and more localized range of possible biological properties of native bone hydroxyapatite.

The fundamental reason for the structural strength and high resistance to ionic substituents is the hexagonal organization of hydroxyapatite [19]. However, in some cases, the loss of hexagonal structure and formation of monoclinic organization of the crystal lattice is possible [19], which largely depends on the degree of substitution of chlorine anion Cl^- [27]. Changes in the organization of the crystal lattice of hydroxyapatite are also possible as a result of age-related changes [28]. The observed liability has prompted a search for other constituents of the inorganic phase, such as tricalcium phosphate, dicalcium phosphate dihydrate [19] and octacalcium phosphate [29]. For the latter, no direct evidence has been shown for its presence in bone structure [19], except in pathological conditions [27] under relatively low pH conditions. However, there are studies that confirm the presence of a fixable amount of octacalcium phosphate in bone tissue under normal conditions [10].

As for the higher-level organization of the mineral component of bone tissue, the formation of lamellar structures of hydroxyapatite is generally accepted [19]. Spirally twisted needle-like crystals of apatite, located within and between collagen fibrils [30, 10], merge laterally and are organized in the form of spiral subplates along the loading axis. The defined chiral structure of the latter is the basis for tertiary helical plates. The further formation of the mineral base ordered in time and space with the formation of collagen structures results in a multilevel architecture of the inorganic component of bone [30]. The results of modern studies of the dimen-

sional parameters of each level of organization of the inorganic component of bone are presented in Table.

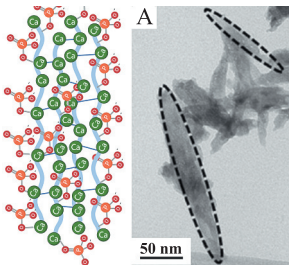
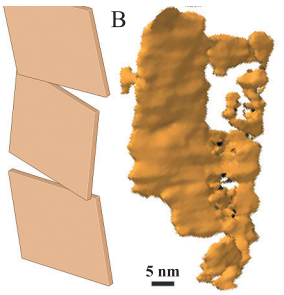
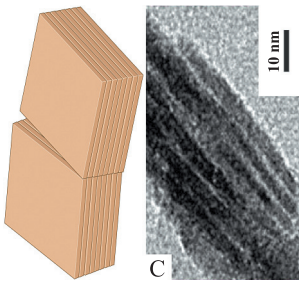
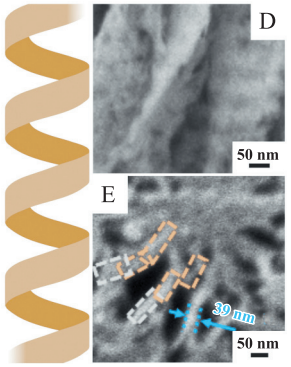
Having analyzed a number of scientific studies of structural, physicochemical and physiological properties of the mineral component of bone tissue, we aim to emphasize the fundamental role of native hydroxyapatite on the scale of the whole organism, defining it as the most valuable and convenient material in bone grafting. The spectrum of features of native hydroxyapatite presented in this section, beginning with the stoichiometric flexibility of the crystal lattice and ending with the complex process of its formation in the living organism, dictates completely new requirements for synthetic analogs of bone hydroxyapatite as a transplantation material. Among them, the multilevel character of the organization, formed in close interaction with the organic component, including the cellular environment, stands out.

HYDROXYAPATITE AS A BONE GRAFTING MATERIAL

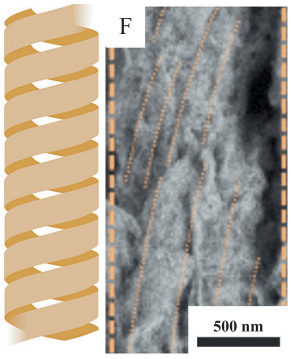
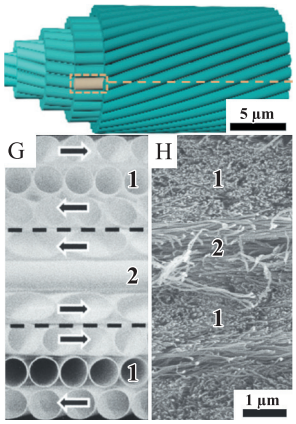
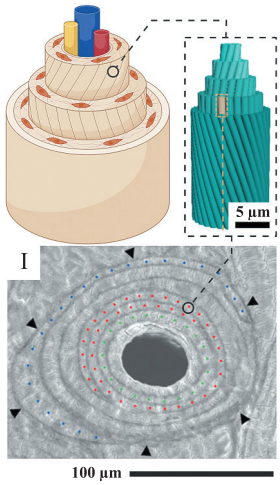
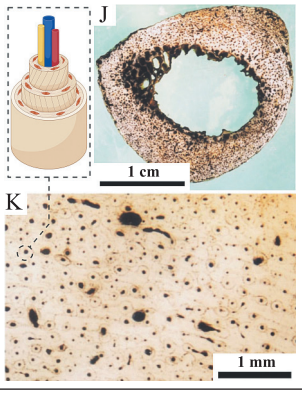
The generally recognized «gold standard» in bone grafting is the use of autologous bone material. Autologous bone grafting has been successfully used in clinical practice for a century [35, 36]. This necessitates a comprehensive analysis of the main advantages of using this method in order to form a kind of reference heuristic model in the development and improvement of alternative sources of material for bone grafting.

Table

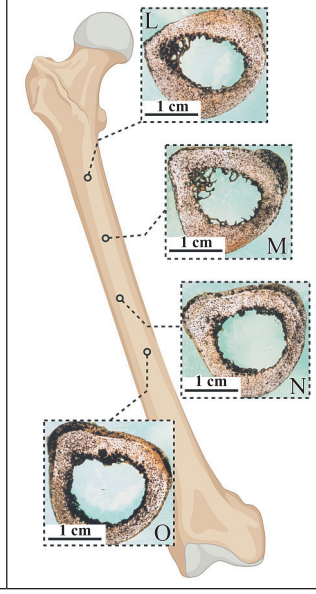
Hierarchy of bone tissue mineral component organization

Hierarchy		Morphology	Size	Step length and chirality
Needle crystal		Thin, twisted long ribbon	Thickness ~5 nm Width 5 to 10 nm Length 50–100 nm	~1.5 μm right-handed
Subplate		Needle-shaped crystal merging laterally at an angle	Thickness 5 nm Width 20 to 60 nm Length 50–100 nm	~4.7 μm left-handed
Plate		Twisted mineral laminae composed of subplates	Thickness 20–40 nm Width 60–150 nm Length 50–100 nm	~4.6 μm left-handed
Mineral fibrils		Mineral plates spirally merge at an angle	Width 60–150 nm Length: Micron level	~2.9 μm right-hand side

Continuation of Table

Hierarchy		Morphology	Size	Step length and chirality
Bundles of mineral fibrils		Mineral fibrils spirally merge at an angle	Diameter 1–2 microns Length: Micron level	Coils: 4.2–6.5 μm right-handed
Lamellar units		The fibril bundles are rotationally stacked layer by layer	Diameter 6–12 microns	Coils: 48–653 μm, left/right; Stacking: ~47.6 μm, right-handed
Haver's canals		Lamellar units are spirally twisted around the blood vessel in the form of coaxial cylinders	Diameter 100–300 microns	Coils: 617–5,167 μm, right/left-handed; Stacking: ~184 μm, right-handed
Compact bone		The haversack channels are laid in layers in a circular pattern	Thickness ~3 mm	Coils: 13.5–119.4 cm, right/left-handed; Stacking: ~9.7 mm, left-handed

End of Table

Hierarchy		Morphology	Size	Step length and chirality
Solid bone		Anatomical shape with curve	Diameter ~3 cm	Left-handed

Notes. A – transmission electron micrograph of Mg^{2+}-doped needle microcrystal (adapted from [31]); B – model of a crowded mineral subplate formed by lateral fusion of needle microcrystals; C – transmission electron micrograph of twisted mineral plates, showing the stacking of subplates; D – scanning electron micrograph of spiral mineral fibrils, cross section; E – scanning electron micrograph of spiral mineral fibrils from a lateral perspective; F – scanning electron micrograph of spiral bundles of mineral fibrils from a side view (model and micrographs adapted from [30]); G – model of twisted plywood showing the ratio of transverse and longitudinal lamellae; H – scanning electron micrograph showing the alternation of transverse lamellae (1) and longitudinal lamellae (2) (model image and micrograph adapted from [32]); I – scanning electron micrograph showing the structure of the lamellar system: red dots display a closed ring structure; green dots display a spiral organization and overlap after a 360⁰ turn; blue dots form a sickle moon structure and display an incomplete ring (adapted from [33]). J and K – cross section of the right femur at a distance of 14 centimeters from the proximal end; L – cross section of a horse femur stained with mercury sulfide, showing the arrangement of osteons in the repeat sheets of the capillary network; M – cross section of the right femur at a distance of 19 centimeters from the proximal end; N – cross section of the right femur at a distance of 23 centimeters from the proximal end; O – cross section of the right femur at a distance of 25 centimeters from the proximal end (photographs and microphotographs adapted from [34]).

There is also a clear need to analyze the main problems of using autografts in order to use them in the formation of alternative solutions.

Starting from the reference value of bone autografts, we should define the attributes of an «ideal graft». First, it should possess the properties of autogenous bone, which include biocompatibility, osteoconductivity, and osteoinductivity. Second, the graft material should be easy to use, safe, and cost-effective [35].

The key conditions for successful bone tissue regeneration formulated in the «diamond concept» are worth mentioning from the generally accepted positions. Its essence is that successful healing of bone defects requires the presence of viable osteogenic cells or their precursors, a suitable connective tissue matrix, adequate vascularization, and a time- and space-specific profile of growth factors [37].

In this context, it is necessary to emphasize the main properties and the distribution spectrum of their values for bone grafts used in clinical practice:

1. The range of values of the structural parameter of the bone implant. Bone grafts have different ability to withstand mechanical loading. For unmodified grafts based on cortical bone, a relatively high resistance to mechanical loads is shown in comparison with grafts based on cancellous bone. Thus, the mechanical properties of bone grafts without additional modification directly depend on the properties of the donor site [38].
2. Spectrum of osteogenic properties. The ability of the graft to initiate neoosteogenesis [39] due to the preserved pool of graft cells including osteoblast precursors [40] is extremely important. Due to the presence of cellular elements, necessary growth factors and matrix framework, such a graft is able to modulate angiogenesis, adequate perfusion [41, 42] and activity of progenitor cells [43].
3. Osteoinductive properties. Autologous graft is characterized by the presence of an exhaustive set of growth factors necessary for regeneration, providing proliferative and differentiative potential of progenitor cells [44–46].

4. Osteoconductive properties. Ability to provide an optimal environment for normal metabolism, proliferation and differentiation of cell populations [47].

The material for autologous bone graft can be spongy or cortical bone. The advantage of the former is relatively high osteoconductive properties due to a significant concentration of osteogenic cells and growth factors. The main disadvantage of this type of graft is its low ability to provide structural support at the early stages of graft integration [35].

It should also be noted that despite all its undeniable advantages over alternative bone grafting strategies, the methodology of graft isolation continues to improve. A prime example of this is the use of femoral medullary bone chips obtained using the Reamer Irrigator Aspirator System (RIA – Synthes®, Inc. West Chester, USA) [48]. With equivalent rates of graft integration compared to traditional iliac crest harvesting, this method demonstrates a lower risk of chronic pain, infection, and excludes damage to the lateral cutaneous nerve of the femur as a result of compression or contusion [49]. However, the risk of complications such as cortical bone perforation and subsequent bleeding is still high [50].

Against this background, it should be emphasized that the autogenous cortical bone graft is also characterized to a greater extent by osteoconductive properties under the condition of lower biological activity compared to the spongy autologous graft. The next problem is the high duration of revascularization [51, 35]. For this reason, vascularized cortical grafting material that provides osteogenic and osteoconductive properties can be used [35]. In this direction, there is also a continuous development of strategies for the allocation of transplant material that ensure a reduction in the risks of donor site pathologies while maintaining the necessary integrative parameters [52]. However, the development of technologies takes place not only within the framework of improving the techniques of obtaining one or another type of autologous grafts separately. Of particular importance are the works in the direction of optimal combination of the presented types of transplant materials, which allows obtaining positive results, including in their clinical use [53, 54].

Despite the benchmarks of autologous bone grafting material in the context of its osteogenic, osteoconductive, and osteoinductive properties, the number and variety of studies aimed at finding alternative strategies for graft preparation continue to grow. This is due to the fundamental disadvantages of all methods of obtaining autologous graft material: firstly, the limited volume of potential graft material [55, 56]; secondly, the possibility of developing complications of the donor bone site [49, 50]. Moreover, when taking autologous grafting material, the risk of bleeding increases, which still remains one of the main problems, including when using the latest methods of bone implant obtaining [50]. Thus, there are studies that confirm a significant incidence of complications both after traditional grafting from the anterior and posterior iliac crest (19.37%) and after using the Reamer Irrigator Aspirator system (6%). The general list of complications included the development of infection, hematoma, seroma, chronic pain, fracture, as well as vascular and nerve damage [50]. In a study conducted by A.J. Suda et al. it was shown that the volume of the removed transplant material has a great influence on the risk of serious complications [57]. Thus, we can say that the main limitation of autologous bone transplantation is the small volume of potential grafting material.

In this context, the development of a number of alternative methods for obtaining transplantation material is extremely important. This series includes obtaining allogenic [58–60] and xenogenic transplantation material of natural origin [61, 59], as well as the creation of new biomimetic transplantation materials of artificial and bioengineered origin [59, 62, 63].

NATIVE SUBSTITUTES FOR AUTOLOGOUS BONE GRAFTING MATERIAL: ALLOGENEIC AND XENOGENEIC BONE GRAFTS

Functionally, the closest of all the listed alternative methods is allogeneic grafting material. The main advantage of this material is its relatively high availability [64]. Therefore, it has been used in clinical practice for reconstruction of extensive bone injuries for many years. Like autogenous graft, allogeneic graft material has a high degree of similarity to the structure of native bone: it has similar mechanical properties, is biocompatible to a certain extent, and ultimately has osteoinductive and osteoconductive properties [60], which are limited [65], probably due to the need for decellularization of the graft material [60]. As noted by some authors, the key problems of this method are the lack of unified decellularization protocols and the potential risk of infectious disease transmission [65].

In addition, the choice of a specific decellularization and delipidization strategy represents a critical factor determining both the biological and clinical performance of allogeneic bone grafts. The use of chemical reagents required for effective removal of cellular and lipid components may be associated with cytotoxicity, thereby necessitating rigorous control and complete elimination of residual agents from the graft structure [60, 65]. Moreover, aggressive processing procedures inevitably result in partial loss or degradation of biologically active matrix components, which may contribute to the reduced osteoinductive and osteogenic properties of decellularized allogeneic materials observed in clinical practice [65].

Conventionally, allogeneic bone grafts can be divided into two main groups. The first group includes various variations of allogeneic bone graft proper – decellularized bone graft of donor origin of one type. The second

group includes demineralized bone matrices obtained by acid treatment of allogeneic bone graft in order to isolate bone collagen matrix [66]. It is important to note that there is an extremely wide range of methodological solutions to obtain allogeneic [67–69]. This, on the one hand, creates the problem of forming a unified protocol for wide implementation in clinical practice. On the other hand, it gives grounds for a personalized approach, which is actively used in clinical practice.

At the same time, demineralized bone matrix is an allogeneic bone material that was modified in accordance with the general provisions of the Marshall Urist technique [66]. It should be noted that this method, which has already become traditional, has undergone a significant number of modifications since its first use [70]. For example, the preparation of commercial demineralized bone matrix has wide limits of variability among different manufacturers, including the use of different acid solutions, changes in the duration of demineralization, different temperature regimes and methods of decontamination [71, 70].

In comparison with autologous grafts, allogeneic transplant material demonstrates some characteristic features. The common property, which directly depends on the main stage of obtaining all allogeneic grafts – decellularization, is the absence of pronounced osteogenic properties [66, 72]. Nevertheless, according to the «diamond concept» [37], allogeneic bone grafting material has high osteoconductive and osteoinductive properties.

A certain degree of bone allograft effectiveness in clinical practice is largely due to its osteoconductive properties and high value of mechanical support [66] in bone injuries requiring a large volume of grafting material [73, 74]. As in autologous transplantation, the most pronounced osteoconductive properties are characteristic of the allograft of carcellous bone [35]. The variability of the content of osteoconductive agents in the final graft material is largely due to the duration of storage and preparation conditions [38, 75]. Alongside storage duration and preparation conditions, the decellularization process represents an important source of variability in the content of osteoconductive agents. The choice of decellularization methodology directly affects the degree of preservation of extracellular matrix components, including those responsible for osteoconductive properties. Consequently, differences in decellularization protocols may lead to partial loss of biologically active matrix constituents, further contributing to the heterogeneity of functional properties observed in allogeneic bone grafts [60, 65].

Taking into account the facts stated in the conclusion of the previous section, we need to focus our attention on clinical practice. As it has already been mentioned, the main indication for the use of allogeneic grafting material is extensive bone tissue damage requiring a significant volume of grafting material [75–78]. The time interval of allografting is of particular importance in this context. Since this type of transplant material, despite decellularization [79], has a relatively high frequency of immunogenic rejection [80]. At the same time, in case of extensive bone injuries, including those caused by infectious agents [81], there may be an immune hypersensitivity reaction to an allogeneic graft due to already existing inflammation [66]. Therefore, in clinical practice, the strategy of delayed bone grafting (after 6–8 weeks after the primary surgery) is often used [81, 82].

The current trend in the use of allogeneic bone grafting material is the use of cellular bone matrices. The essence of this method is the implantation of allogeneic mesenchymal stem cells into the structure of the osteoconductive and osteoinductive base. The cellular component is obtained by isolating multipotent stromal cells from cadaveric bone marrow, adipose tissue, and chorion tissue [83]. However, some authors speak about the controversial efficiency of their use [84].

A combination of allogeneic and xenogenic bone grafting materials can also be used, where the former performs the role of an osteoinductive agent and the latter performs a mechanical role [85]. The category of xenogenic bone grafts should be noted separately: bovine bone material is often used for their production [86–88]. There are data confirming high osteoconductive properties of xenogenic bovine bone material [89], while the independent use of xenogenic bone grafting material, despite the positive postoperative outcome in individual cases [90], demonstrates poor quality of clinical outcome [91, 92]. The main negative results of xenotransplantation are fibrous encapsulation of the graft [93] and improper fusion, which is manifested by pain syndrome [94]. Moreover, due to the extremely high duration of xenograft integration (57 weeks) compared to allograft (16 weeks), many researchers have decided that xenografts should not be used independently [91].

Summarizing the data presented in this section, it is worth noting that, on the one hand, the direction of allogeneic transplantation material use is constantly replenished with original methods, including the use of additional categories of transplantation materials. However, on the other hand, in this area there is a noticeable problem with the standardization of the existing methodological base [95]. In clinical practice, this leads to the need to use strategies of personalized medicine, limiting the prevalence of application.

USE OF HYDROXYAPATITE-BASED MATERIALS FOR BONE GRAFTING IN THE RUSSIAN FEDERATION

In the Russian Federation, hydroxyapatite (HA)-based materials represent one of the most widely used classes of synthetic bone graft substitutes in traumatology, orthopedics, maxillofacial surgery, and dentistry.

Their extensive clinical implementation is associated with high biocompatibility, pronounced osteoconductive properties, chemical stability, and the possibility of reproducible large-scale manufacturing, which is especially relevant under conditions of limited availability of autologous bone grafts and the need to reduce donor-site morbidity [96–98].

The development of hydroxyapatite-based biomaterials in Russia has traditionally relied on fundamental studies in inorganic chemistry, crystallography, and materials science. Significant contributions have been made by Russian research groups focused on calcium phosphate ceramics, composite systems, and bioactive coatings for load-bearing implants [96–100]. As a result, a broad range of HA-containing materials – dense and porous ceramics, granules, composite scaffolds, and plasma-sprayed or biomimetic coatings – has been introduced into experimental and clinical practice.

From a functional perspective, hydroxyapatite-based materials used in Russian clinical settings are primarily regarded as osteoconductive matrices providing mechanical support and spatial guidance for bone regeneration [97, 101]. These materials facilitate the adhesion, migration, and differentiation of osteogenic cells but generally lack intrinsic osteogenic potential. Consequently, they are frequently applied in combination with autologous cancellous bone, bone marrow aspirate, platelet-rich plasma, or growth factor-containing formulations, in agreement with the principles of the «diamond concept» of bone regeneration [102, 103].

A key advantage of synthetic hydroxyapatite materials over allogeneic and xenogeneic grafts is their extremely low immunogenicity and absence of risks associated with pathogen transmission. This property is of particular importance in reconstructive procedures performed under conditions of chronic inflammation, post-traumatic bone defects, and infectious complications, where immune hypersensitivity reactions to biological grafts may compromise clinical outcomes [104, 105].

An actively developing research direction in Russia involves the modification of hydroxyapatite through ionic substitution and the creation of composite materials. Substitution of calcium and phosphate ions with magnesium, zinc, strontium, silicon, or carbonate groups is considered an effective approach to regulate crystallinity, solubility, resorption rate, and biological activity of HA-based grafts [96, 106–108]. These strategies aim to reproduce the stoichiometric flexibility and structural heterogeneity characteristic of native bone hydroxyapatite, thereby improving the integration and functional performance of synthetic implants.

Thus, hydroxyapatite – based materials used in the Russian Federation occupy an intermediate but strategically important position between biological grafts and fully inert synthetic implants. Their application reflects a broader trend toward standardized, controllable, and biologically rational approaches to bone regeneration. Further progress in this field is closely associated with the integration of fundamental knowledge on native bone mineral organization and advanced material engineering solutions.

DEVELOPMENT OF SYNTHETIC HYDROXYAPATITE-BASED MATERIALS FOR BONE REGENERATION

The accumulated knowledge on the multilevel organization, stoichiometric flexibility, and biological functionality of native bone hydroxyapatite has formed the conceptual basis for the development of synthetic hydroxyapatite-based materials intended for bone grafting and tissue regeneration. Unlike biological grafts, synthetic materials offer the advantages of controlled composition, reproducible physicochemical properties, unlimited availability, and reduced risks of immunogenic reactions and disease transmission [24]. These characteristics have positioned synthetic hydroxyapatite as one of the key components in modern strategies for bone defect reconstruction.

The earliest generations of synthetic hydroxyapatite materials were primarily designed to reproduce the chemical composition of bone mineral, focusing on stoichiometric $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ with high crystallinity and structural stability. However, subsequent studies demonstrated that highly crystalline stoichiometric hydroxyapatite differs significantly from native bone apatite in terms of solubility, surface reactivity, and biological performance [109]. This discrepancy prompted a shift toward biomimetic approaches, aiming to approximate not only the chemical composition but also the structural hierarchy and dynamic behavior of natural bone mineral.

One of the central directions in the development of synthetic hydroxyapatite-based materials is the regulation of their micro- and nanostructure. The creation of porous ceramics and scaffolds with controlled pore size, interconnectivity, and surface roughness has been shown to be critical for promoting vascularization, cell migration, and osteointegration [110, 111]. Macroporosity facilitates tissue ingrowth and nutrient transport, while microporosity and nanoscale surface features enhance protein adsorption and osteoblast adhesion, thereby improving osteoconductive performance [112].

Another important strategy involves chemical modification of hydroxyapatite through ionic substitution. Incorporation of biologically relevant ions such as magnesium, zinc, strontium, silicon, and carbonate groups into the crystal lattice allows modulation of crystallinity, dissolution kinetics, and biological activity of synthetic materials [106, 113]. These substitutions are intended to mimic the non-stoichiometric nature of native bone apatite and to impart additional functional properties,

including stimulation of osteogenic differentiation, angiogenesis, and antimicrobial activity [114].

In addition to monophase hydroxyapatite systems, composite materials combining hydroxyapatite with biodegradable polymers, collagen, bioactive glasses, or other calcium phosphate phases have been actively developed. Such composites aim to overcome the intrinsic brittleness of ceramic materials and to provide improved mechanical performance, especially in load-bearing applications [115]. Furthermore, hybrid systems enable a closer integration between inorganic and organic components, reflecting the natural organization of bone tissue and facilitating gradual material resorption synchronized with new bone formation.

From a biological perspective, synthetic hydroxyapatite-based materials are predominantly classified as osteoconductive scaffolds. Their limited intrinsic osteoinductive potential has stimulated the incorporation of biologically active molecules, including growth factors, peptides, and cellular components, into hydroxyapatite matrices [116]. These approaches are consistent with the principles of the «diamond concept» of bone regeneration, emphasizing the synergistic interaction between scaffold architecture, cellular elements, biochemical signals, and vascular supply [101].

Overall, the development of synthetic hydroxyapatite-based materials represents a transition from chemically inert bone substitutes toward multifunctional, biomimetic systems with tunable structural and biological properties. The ongoing integration of insights from bone biology, materials science, and regenerative medicine is expected to further enhance the clinical efficacy of hydroxyapatite-based grafts and to expand their application spectrum in the treatment of complex bone defects.

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. *Borden MD, Shors EC, Walsh WR, Lovric V*. Characterization of an advanced bone graft material with a nanocrystalline hydroxycarbanoapatite surface and dual phase composition. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2024; 112: e35416. https://doi.org/10.1002/jbm.b.35416.
2. *Battafarano G, Rossi M, De Martino V, Marampon F, Borro L, Secinaro A, Del Fattore A*. Strategies for Bone Regeneration: From Graft to Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 1128. https://doi.org/10.3390/ijms22031128.
3. *Pujari S, Hoess A, Shen J, Thormann A, Heilmann A, Tang L et al*. Effects of nanoporous alumina on inflammatory cell response. *J Biomed Mater Res A*. 2014; 102 (11): 3773–3780. https://doi.org/10.1002/jbm.a.35048.
4. *Mahon OR, Browe DC, Gonzalez-Fernandez T, Pitacco P, Whelan IT, Von Euw S et al*. Nano-particle mediated M2 macrophage polarization enhances bone formation and MSC osteogenesis in an IL-10 dependent manner. *Biomaterials*. 2020; 239: 119833. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119833.
5. *Wang R, Hua Y, Wu H, Wang J, Xiao YC, Chen X et al*. Hydroxyapatite nanoparticles promote TLR4 agonist-mediated anti-tumor immunity through synergically enhanced macrophage polarization. *Acta Biomater*. 2023; 164: 626–640. https://doi.org 10.1016/j.actbio.2023.04.027.
6. *Chen Y, Klein-Nulend J, Bravenboer N*. Ageing-Related Changes in Ultrastructural Bone Matrix Composition and Osteocyte Mechanosensitivity. *Curr Osteoporos Rep*. 2025; 23: 35. https://doi.org/10.1007/s11914-025-00927-0.
7. *Sobczak-Kupiec A, Drabczyk A, Florkiewicz W, Głąb M, Kudłacik-Kramarczyk S, Słota D et al*. Review of the Applications of Biomedical Compositions Containing Hydroxyapatite and Collagen Modified by Bioactive Components. *Materials (Basel)*. 2021; 14 (9): 2096. https://doi.org/10.3390/ma14092096.
8. *Veremeev A, Bolgarin R, Nesterenko V, Andreev-Andrievskiy A, Kutikhin A*. Native Bovine Hydroxyapatite Powder, Demineralised Bone Matrix Powder, and Purified Bone Collagen Membranes Are Efficient in Repair of Critical-Sized Rat Calvarial Defects. *Materials (Basel)*. 2020; 13 (15): 3393. https://doi.org/10.3390/ma13153393.
9. *Indurkar A, Choudhary R, Rubenis K, Locs J*. Role of carboxylic organic molecules in interfibrillar collagen mineralization. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023; 11: 1150037. https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1150037.
10. *Simon P, Grüner D, Worch H, Pompe W, Lichte H, El Khassawna T et al*. First evidence of octacalcium phosphateosteocalcin nanocomplex as skeletal bone component directing collagen triple-helix nanofibril mineralization. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 13696. https://doi.org/10.1038/s41598-018-31983-5.
11. *Carvalho MS, Cabral JMS, da Silva CL, Vashishth D*. Bone Matrix Non-Collagenous Proteins in Tissue Engineering: Creating New Bone by Mimicking the Extracellular Matrix. *Polymers (Basel)*. 2021; 13 (7): 1095. https://doi.org/10.3390/polym13071095.
12. *Xu Z, Yang C, Wu F, Tan X, Guo Y, Zhang H et al*. Triplegene deletion for osteocalcin significantly impairs the alignment of hydroxyapatite crystals and collagen in mice. *Front Physiol*. 2023 Mar 28; 14: 1136561. https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1136561.
13. *Koblenzer M, Weiler M, Fragoulis A, Rütten S, Pufe T, Jahr H*. Physiological Mineralization during *In Vitro* Osteogenesis in a Biomimetic Spheroid Culture Model. *Cells*. 2022; 11 (17): 2702. https://doi.org/10.3390/cells11172702.
14. *Pastero L, Bruno M, Aquilano D*. Habit Change of Monoclinic Hydroxyapatite Crystals Growing from Aqueous Solution in the Presence of Citrate Ions: The Role of 2D Epitaxy. *Crystals*. 2018; 8 (8): 308. https://doi.org/10.3390/cryst8080308.
15. *Xue Z, Wang X, Xu D*. Molecular investigations of the prenucleation mechanism of bone-like apatite assisted by type I collagen nanofibrils: insights into intrafibril-

lar mineralization. *Phys Chem Chem Phys*. 2022; 24: 18931–18942. https://doi.org/10.1039/d2cp02573f.

16. *Hong MH, Lee JH, Jung HS, Shin H, Shin H*. Biomineralization of bone tissue: calcium phosphate-based inorganics in collagen fibrillar organic matrices. *Biomater Res*. 2022; 26: 42. https://doi.org/10.1186/s40824-022-00288-0.
17. *Moriishi T, Ozasa R, Ishimoto T, Nakano T, Hasegawa T, Miyazaki T et al*. Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass. *PLoS Genet*. 2020; 16 (5): e1008586. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008586.
18. *Komori T*. What is the function of osteocalcin? *J Oral Biosci*. 2020; 62 (3): 223–227. https://doi.org/10.1016/j.job.2020.05.004.
19. *Wang B, Zhang Z, Pan H*. Bone Apatite Nanocrystal: Crystalline Structure, Chemical Composition, and Architecture. *Biomimetics (Basel)*. 2023; 8 (1): 90. https://doi.org/10.3390/biomimetics8010090.
20. *Goloshchapov D, Kashkarov V, Nikitkov K, Seredin P*. Investigation of the Effect of Nanocrystalline Calcium Carbonate-Substituted Hydroxyapatite and L-Lysine and L-Arginine Surface Interactions on the Molecular Properties of Dental Biomimetic Composites. *Biomimetics (Basel)*. 2021; 6: 70. https://doi.org/10.3390/biomimetics6040070.
21. *Kämmerer PW, Heimes D, Zaage F, Ganz C, Frerich B, Gerber T, Dau M*. Improving material properties of a poloxamer P407 hydrogel-based hydroxyapatite bone substitute material by adding silica – A comparative *in vivo* study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2024; 112: e35405. https://doi.org/10.1002/jbm.b.35405.
22. *Makarova SV, Bulina NV, Golubeva YA, Klyushova LS, Dumchenko NB, Shatskaya SS et al*. Hydroxyapatite Double Substituted with Zinc and Silicate Ions: Possibility of Mechanochemical Synthesis and *In Vitro* Properties. *Materials (Basel)*. 2023; 16: 1385. https://doi.org/10.3390/ma16041385.
23. *Saghiri MA, Vakhnovetsky J, Vakhnovetsky A, Ghobrial M, Nath D, Morgano SM*. Functional role of inorganic trace elements in dentin apatite tissue – Part 1: Mg, Sr, Zn, and Fe. *J Trace Elem Med Biol*. 2022; 71: 126932. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126932.
24. *Kołodziejska B, Stępień N, Kolmas J*. The Influence of Strontium on Bone Tissue Metabolism and Its Application in Osteoporosis Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 6564. https://doi.org/10.3390/ijms22126564.
25. *Bigi A, Boanini E, Gazzano M*. Ion Substitution in Biological and Synthetic Apatites. *Biomineralization and Biomaterials*. 2016: 235–266. https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-338-6.00008-9.
26. *Bystrov V, Paramonova E, Avakyan L, Coutinho J, Bulina N*. Simulation and Computer Study of Structures and Physical Properties of Hydroxyapatite with Various Defects. *Nanomaterials (Basel)*. 2021; 11: 2752. https://doi.org/10.3390/nano11102752.
27. *LeGeros RZ, Ito A, Ishikawa K, Sakae T, LeGeros JP*. Fundamentals of hydroxyapatite and related calcium phosphates. *Adv Biomater Fundam Process Appl*. 2009: 19–52. https://doi.org/10.1002/9780470891315.ch2.
28. *Correa-Piña BA, Castillo-Paz AM, García-Servín M, Rodriguez-Garcia ME*. Age-dependent structural optimization of biogenic hydroxyapatite: implications for the design of nanocrystalline bone grafts and implant coatings. *Ceram Int*. 2025; 51: 63549–63558. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2025.10.442.
29. *Suzuki O, Hamai R, Sakai S*. The material design of octacalcium phosphate bone substitute: increased dissolution and osteogenecity. *Acta Biomater*. 2023; 158: 1–11. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.12.046.
30. *Zhou C, Zhang X, Ai J, Ji T, Nagai M, Duan Y et al*. Chiral hierarchical structure of bone minerals. *Nano Res*. 2022; 15: 1295–1302. https://doi.org/10.1007/s12274-021-3653-z.
31. *Guarino V, Veronesi F, Marrese M, Giavaresi G, Ronca A, Sandri M et al*. Needle-like ion-doped hydroxyapatite crystals influence osteogenic properties of PCL composite scaffolds. *Biomed Mater*. 2016; 11 (1): 015018. https://doi.org/10.1088/1748-6041/11/1/015018.
32. *Yamamoto T, Hasegawa T, Hongo H, Amizuka N*. Alternating lamellar structure in human cellular cementum and rat compact bone: Its structure and formation. *J Oral Biosci*. 2019; 61 (2): 105–114. https://doi.org/10.1016/j.job.2019.03.006.
33. *Pazzaglia UE, Congiu T, Marchese M, Spagnuolo F, Quacci D*. Morphometry and patterns of lamellar bone in human Haversian systems. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012; 295 (9): 1421–1429. doi: 10.1002/ar.22535.
34. *Locke M*. Structure of long bones in mammals. *J Morphol*. 2004; 262 (2): 546–565. https://doi.org/ 10.1002/jmor.10282.
35. *Schmidt AH*. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury*. 2021; 52 Suppl 2: S18–S22. https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.01.043.
36. *Dissaux C, Ruffenach L, Bruant-Rodier C, George D, Bodin F, Rémond Y*. Cleft Alveolar Bone Graft Materials: Literature Review. *Cleft Palate Craniofac J*. 2022; 59 (3): 336–346. https://doi.org/10.1177/10556656211007692.
37. *Rodriguez-Fontan F*. Fracture healing, the diamond concept under the scope: hydroxyapatite and the hexagon. *Medicina (B Aires)*. 2022; 82: 764–769.
38. *De Pace R, Molinari S, Mazzoni E, Perale G*. Bone Regeneration: A Review of Current Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2025; 14 (6): 1838. https://doi.org/10.3390/jcm14061838.
39. *Hamada T, Matsubara H, Hikichi T, Shimokawa K, Tsuchiya H*. Rat model of an autologous cancellous bone graft. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 18001. https://doi.org/10.1038/s41598-021-97573-0.
40. *Mehta DD, Dankert JF, Buchalter DB, Kirby DJ, Patel KS, Rocks M et al*. Iliac Crest and Distal Radius Autografts Exhibit Distinct Cell-Intrinsic Functional Differences. *J Hand Surg Am*. 2022; S0363-5023(22)00330-6. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2022.06.005.
41. *Stahl A, Yang YP*. Regenerative Approaches for the Treatment of Large Bone Defects. *Tissue Eng Part B Rev*. 2021; 27 (6): 539–547. https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0281.

42. *Taqi M, Llewellyn CM, Estefan M*. Fibula Tissue Transfer. 2023; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563283/.
43. *Jiao M, Shuai T, Zhao Z, Wu Y, Yu L, Sun J et al*. Categories, applications, and potential of stem cells in bone regeneration: an overview. *Front Med (Lausanne)*. 2025; 12: 1606100. https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1606100.
44. *Street M, Gao R, Martis W, Munro J, Musson D, Cornish J et al*. The Efficacy of Local Autologous Bone Dust: A Systematic Review. *Spine Deform*. 2017; 5 (4): 231–237. https://doi.org/10.1016/j.jspd.2017.02.003.
45. Haz*balla D, Inchingolo AD, Inchingolo AM, Malcangi G, Santacroce L, Minetti E et al*. The effectiveness of autologous demineralized tooth graft for the bone ridge preservation: a systematic review of the literature. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021; 35 (2 Suppl. 1): 283–294. https://doi.org/10.23812/21-2supp1-28.
46. *Peterson JR, Chen F, Nwankwo E, Dekker TJ, Adams SB*. The Use of Bone Grafts, Bone Graft Substitutes, and Orthobiologics for Osseous Healing in Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Orthop*. 2019; 4 (3): 2473011419849019. https://doi.org/10.1177/2473011419849019.
47. *Al-Moraissi EA, Alkhutari AS, Abotaleb B, Altairi NH, Del Fabbro M*. Do osteoconductive bone substitutes result in similar bone regeneration for maxillary sinus augmentation when compared to osteogenic and osteoinductive bone grafts? A systematic review and frequentist network meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 49 (1): 107–120. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.05.004.
48. *Bidolegui F, Pereira S, Irigoyen C, Esteves Pires R*. Safety and efficacy of a novel retrograde route for femoral bone graft harvesting by Reamer-Irrigator-Aspirator: a pilot study on 24 patients. *Patient Saf Surg*. 2022; 16: 2. https://doi.org/10.1186/s13037-021-00315-4.
49. *Van de Wall BJM, Beeres FJP, Rompen IF, Link BC, Babst R, Schoeneberg C et al*. RIA versus iliac crest bone graft harvesting: A meta-analysis and systematic review. *Injury*. 2022; 53 (2): 286–293. https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.10.002.
50. *Laubach M, Weimer LP, Bläsius FM, Hildebrand F, Kobbe P, Hutmacher DW*. Complications associated using the reamer-irrigator-aspirator (RIA) system: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023; 143 (7): 3823–3843. https://doi.org/10.1007/s00402-022-04621-z.
51. *Al-Fotawi R, Fallatah W*. Revascularization and angiogenesis for bone bioengineering in the craniofacial region: a review. *J Mater Sci Mater Med*. 2023; 34: 30. https://doi.org/10.1007/s10856-023-06730-6.
52. *Ku JK, Ghim MS, Park JH, Leem DH*. A ramus cortical bone harvesting technique without bone marrow invasion. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2023; 49 (2): 100–104. https://doi.org/10.5125/jkaoms.2023.49.2.100.
53. *Vandeputte T, Bigorre M, Tramini P, Captier G*. Comparison between combined cortical and cancellous bone graft and cancellous bone graft in alveolar cleft: Retrospective study of complications during the first six months post-surgery. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020; 48 (1): 38–42. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.11.013.
54. *Ogden NKE, Jukic CC, Zedler ST*. Management of an extensive equine juvenile ossifying fibroma by rostral mandibulectomy and reconstruction of the mandibular symphysis using String of Pearls plates with cortical and cancellous bone autografts. *Vet Surg*. 2019; 48 (1): 105–111. https://doi.org/10.1111/vsu.12943.
55. *Kobbe P, Laubach M, Hutmacher DW, Alabdulrahman H, Sellei RM, Hildebrand F*. Convergence of scaffold-guided bone regeneration and RIA bone grafting for the treatment of a critical-sized bone defect of the femoral shaft. *Eur J Med Res*. 2020; 25 (1): 70. https://doi.org/10.1186/s40001-020-00471-w.
56. *Ehredt DJ Jr, Rogers B, Takhar J, Payton P, Siesel K*. Percutaneous Harvest of Calcaneal Bone Autograft: Quantification of Volume and Definition of Anatomical Safe Zone. *J Foot Ankle Surg*. 2022; 61 (1): 27–31. https://doi.org/10.1053/j.jfas.2021.06.001.
57. *Suda AJ, Schamberger CT, Viergutz T*. Donor site complications following anterior iliac crest bone graft for treatment of distal radius fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019; 139 (3): 423–428. https://doi.org/10.1007/s00402-018-3098-3.
58. *Li G, Li P, Chen Q, Thu HE, Hussain Z*. Current Updates on Bone Grafting Biomaterials and Recombinant Human Growth Factors Implanted Biotherapy for Spinal Fusion: A Review of Human Clinical Studies. *Curr Drug Deliv*. 2019; 16 (2): 94–110. https://doi.org/10.2174/1567201815666181024142354.
59. *Smeets R, Matthies L, Windisch P, Gosau M, Jung R, Brodala N et al*. Horizontal augmentation techniques in the mandible: a systematic review. *Int J Implant Dent*. 2022; 8 (1): 23. https://doi.org/10.1186/s40729-022-00421-7.
60. *Sharifi M, Kheradmandi R, Salehi M, Alizadeh M, Ten Hagen TLM, Falahati M*. Criteria, Challenges, and Opportunities for Acellularized Allogeneic/Xenogeneic Bone Grafts in Bone Repairing. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022; 8 (8): 3199–3219. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00194.
61. *Salem D, Alshihri A, Arguello E, Jung RE, Mohmed HA, Friedland B*. Volumetric Analysis of Allogenic and Xenogenic Bone Substitutes Used in Maxillary Sinus Augmentations Utilizing Cone Beam CT: A Prospective Randomized Pilot Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019; 34 (4): 920–926. https://doi.org/10.11607/jomi.7318.
62. *Govoni M, Vivarelli L, Mazzotta A, Stagni C, Maso A, Dallari D*. Commercial Bone Grafts Claimed as an Alternative to Autografts: Current Trends for Clinical Applications in Orthopaedics. *Materials (Basel)*. 2021; 14 (12): 3290. https://doi.org/10.3390/ma14123290.
63. *Zheng R, Zhang N, Mao S, Li J, Yan X, Zhang G et al*. Fast bone regeneration using injectable fully biomimetic organoids with biomineralized and organic microenvironments. *Biomater Sci*. 2025; 13: 486–495. https://doi.org/10.1039/D4BM01181C.

64. *Domingues MF, Carvalho MS, Sanjuan-Alberte P, Silva JC*. Synthetic scaffolds functionalized with mesenchymal stem/stromal cells-derived extracellular matrix for bone tissue engineering: a review. *RSC Adv*. 2025; 15: 31812–31829. https://doi.org/10.1039/D5RA02106E.
65. *Scheufler KM, Diesing D*. Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei Fusionen der Wirbelsäule [Use of bone graft replacement in spinal fusions]. *Orthopade*. 2015; 44 (2): 146–153. German. https://doi.org/10.1007/s00132-014-3069-5.
66. *Brink O*. The choice between allograft or demineralized bone matrix is not unambiguous in trauma surgery. *Injury*. 2021; 52 Suppl 2: S23–S28. https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.11.013.
67. *Ren J, Li Z, Liu W, Fan Y, Qi L, Li S et al*. Demineralized bone matrix for repair and regeneration of maxillofacial defects: A narrative review. *J Dent*. 2024; 143: 104899. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2024.104899.
68. *Janjua OS, Qureshi SM, Shaikh MS, Alnazzawi A, Rodriguez-Lozano FJ, Pecci-Lloret MP, Zafar MS*. Autogenous Tooth Bone Grafts for Repair and Regeneration of Maxillofacial Defects: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (6): 3690. https://doi.org/10.3390/ijerph19063690.
69. *Kotelnikov GP, Kolsanov AV, Volova LT, Trunin DA, Popov NV, Nikolaenko AN et al*. Tekhnologiia proizvodstva personifitsirovannogo rekonstruktivnogo allogennogo kostnogo implantata [Technology of manufacturing of personalized reconstructive allogenic bone graft (in Russian only)]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2019; (3): 65–72. Russian. https://doi.org/10.17116/hirurgia201903165.
70. *Shepard NA, Rothstein BR, Nasser R, O'Toole RV, Sethi RK*. Demineralized Bone Matrix (DBM) in Spine Surgery: A Review of Current Evidence and Variability in Products and Processing. *Int J Spine Surg*. 2021; 15 (5): 8059. https://doi.org/10.14444/8059.
71. *Gruskin E, Doll BA, Futrell FW, Schmitz JP, Hollinger JO*. Demineralized bone matrix in bone repair: history and use. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64 (12): 1063–1077. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.06.008.
72. *Wu J, Liu F, Wang Z, Liu Y, Zhao X, Fang C et al*. The Development of a Magnesium-Releasing and Long-Term Mechanically Stable Calcium Phosphate Bone Cement Possessing Osteogenic and Immunomodulation Effects for Promoting Bone Fracture Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022; 9: 803723. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.803723.
73. *Würdinger R, Donkiewicz P*. Allogeneic cortical struts and bone granules for challenging alveolar reconstructions: An innovative approach toward an established technique. *J Esthet Restor Dent*. 2020; 32 (8): 747–756. https://doi.org/10.1111/jerd.12639.
74. *Bieganowski T, Buchalter DB, Singh V, Mercuri JJ, Aggarwal VK, Rozell JC et al*. Bone loss in aseptic revision total knee arthroplasty: management and outcomes. *Knee Surg Relat Res*. 2022; 34 (1): 30. https://doi.org/10.1186/s43019-022-00158-y.
75. *Blokhuis TJ, Arts JJ*. Bioactive and osteoinductive bone graft substitutes: definitions, facts and myths. *Injury*. 2011; 42 Suppl 2: S26–S29. https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.010.
76. *Rocha T, Cavalcanti AS, Leal AC, Dias RB, da Costa RS, Ribeiro GO et al*. $PTH_{1–34}$ improves devitalized allogenic bone graft healing in a murine femoral critical size defect. *Injury*. 2021; 52 Suppl 3: S3–S12. https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.03.063.
77. *Golubovsky JL, Ejikeme T, Winkelman R, Steinmetz MP*. Osteobiologics. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2021; 21 (Suppl 1): S2–S9. https://doi.org/10.1093/ons/opaa383.
78. *Veronesi F, Martini L, Giavaresi G, Fini M*. Bone regenerative medicine: metatarsus defects in sheep to evaluate new therapeutic strategies for human long bone defect. A systematic review. *Injury*. 2020; 51 (7): 1457–1467. https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.04.010.
79. *Shih S, Askinas C, Caughey S, Vernice N, Berri N, Dong X et al*. Sourcing and development of tissue for transplantation in reconstructive surgery: A narrative review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023; 83: 266–275. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2023.05.001.
80. *Hofmann GH, Sarsour R, van Deursen W, Alayleh A, Duru N, Whitaker E*. Immune rejection of orthopedic tissue allograft: a scoping review of clinical and experimental evidence. *J ISAKOS*. 2025; 10 (4): 101002. https://doi.org/10.1016/j.jisako.2025.101002.
81. *Kwiecien GJ, Aliotta R, Bassiri Gharb B, Gastman B, Zins JE*. The Timing of Alloplastic Cranioplasty in the Setting of Previous Osteomyelitis. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 143 (3): 853–861. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005363.
82. *Egol KA, Nauth A, Lee M, Pape HC, Watson JT, Borrelli J Jr*. Bone Grafting: Sourcing, Timing, Strategies, and Alternatives. *J Orthop Trauma*. 2015; 29 Suppl 12: S10–S14. https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000460.
83. *Viola A 3rd, Appiah J, Donnally CJ 3rd, Kim YH, Shenoy K*. Bone Graft Options in Spinal Fusion: A Review of Current Options and the Use of Mesenchymal Cellular Bone Matrices. *World Neurosurg*. 2022; 158: 182–188. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.11.130.
84. *Abedi A, Formanek B, Russell N, Vizesi F, Boden SD, Wang JC et al*. Examination of the Role of Cells in Commercially Available Cellular Allografts in Spine Fusion: An *in Vivo* Animal Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2020; 102 (24): e135. https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00330.
85. *Kinaia BM, Daweri O, Gala R, Turows A, Harunani A, Neely AL*. Management of vertical bony defect using novel xenogeneic/allogeneic bone graft: A case report. *Clin Adv Periodontics*. 2024 Jun; 14 (2): 95–99. https://doi.org/10.1002/cap.10256.
86. *Bansal MR, Bhagat SB, Shukla DD*. Bovine cancellous xenograft in the treatment of tibial plateau fractures in elderly patients. *Int Orthop*. 2009; 33 (3): 779–784. https://doi.org/10.1007/s00264-008-0526-y.
87. *Naros A, Bayazeed B, Schwarz U, Nagursky H, Reinert S, Schmelzeisen R et al*. A prospective histomorphometric and cephalometric comparison of bovine bone substitute and autogenous bone grafting in Le Fort I osteotomies. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019; 47 (2): 233–238. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.11.032.

88. *Lim J, Jun SH, Tallarico M, Park JB, Park DH, Hwang KG et al*. A Randomized Controlled Trial of Guided Bone Regeneration for Peri-Implant Dehiscence Defects with Two Anorganic Bovine Bone Materials Covered by Titanium Meshes. *Materials (Basel)*. 2022; 15 (15): 5294. https://doi.org/10.3390/ma15155294.
89. *Tawil G, Barbeck M, Unger R, Tawil P, Witte F*. Sinus Floor Elevation Using the Lateral Approach and Window Repositioning and a Xenogeneic Bone Substitute as a Grafting Material: A Histologic, Histomorphometric, and Radiographic Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018; 33 (5): 1089–1096. https://doi.org/10.11607/jomi.6226.
90. *Ding Y, Wang L, Su K, Gao J, Li X, Cheng G*. Horizontal bone augmentation and simultaneous implant placement using xenogeneic bone rings technique: a retrospective clinical study. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 4947. https://doi.org/10.1038/s41598-021-84401-8.
91. *Shibuya N, Holloway BK, Jupiter DC*. A comparative study of incorporation rates between non-xenograft and bovine-based structural bone graft in foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg*. 2014; 53 (2): 164–167. https://doi.org/10.1053/j.jfas.2013.10.013.
92. *Shibuya N, Jupiter DC*. Bone graft substitute: allograft and xenograft. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015; 32 (1): 21–34. https://doi.org/10.1016/j.cpm.2014.09.011.
93. *Schwarz F, Ferrari D, Balic E, Buser D, Becker J, Sager M*. Lateral ridge augmentation using equine- and bovine-derived cancellous bone blocks: a feasibility study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2010; 21 (9): 904–912. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01951.x.
94. *Ledford CK, Nunley JA 2nd, Viens NA, Lark RK*. Bovine xenograft failures in pediatric foot reconstructive surgery. *J Pediatr Orthop*. 2013; 33 (4): 458–463. https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318287010d.
95. *Baldwin P, Li DJ, Auston DA, Mir HS, Yoon RS, Koval KJ*. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *J Orthop Trauma*. 2019; 33 (4): 203–213. https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001420.
96. *Dorozhkin SV*. Calcium orthophosphate-based bioceramics and their clinical applications. *Materials*. 2021; 14: 462. https://doi.org/10.3390/ma14020462.
97. *Barinov SM, Komlev VS*. Calcium phosphate ceramics for bone tissue engineering. *Inorganic Materials*. 2020; 56: 131–142. https://doi.org/10.1134/S0020168520020049.
98. *Komlev VS, Barinov SM, Fadeeva IV*. Bioceramics based on calcium phosphates for regenerative medicine. *Glass and Ceramics*. 2021; 78: 294–300. https://doi.org/10.1007/s10717-021-00372-7.
99. *Fadeeva IV, Shvorneva LI, Barinov SM*. Porous hydroxyapatite ceramics for bone defect replacement. *Inorganic Materials*. 2019; 55: 989–996. https://doi.org/10.1134/S0020168519090051.
100. *Rau JV, Cacciotti I, De Bonis A, Barinov SM*. Bioactive calcium phosphate-based coatings and ceramics for bone tissue repair. *Biomedical Materials*. 2020; 15: 035010. https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab7f3d.
101. *Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynpas M, Ganss B, Glogauer M*. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for bone reconstruction. *Biomater Res*. 2017; 21: 9. https://doi.org/10.1186/s40824-017-0095-5.
102. *Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D*. Fracture healing: The diamond concept. *Injury*. 2007; 38: S3–S6. https://doi.org/10.1016/S0020-1383(08)70003-2.
103. *Calori GM, Colombo M, Ripamonti C et al*. Bone graft and substitutes in orthopaedic trauma surgery. *Injury*. 2011; 42: S20–S29. https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.06.008.
104. *Fillingham Y, Jacobs J*. Bone grafts and their substitutes. *Bone & Joint Journal*. 2016; 98-B: 6–9. https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B.36350.
105. *Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G et al*. Bone substitutes in orthopaedic surgery. *J Mater Sci Mater Med*. 2014; 25: 2445–2461. https://doi.org/10.1007/s10856-014-5240-2.
106. *Dorozhkin SV*. Functionalized calcium orthophosphates: Ionic substitutions and biological effects. *Materials Science Forum*. 2022; 1052: 3–18. https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.1052.3.
108. *Fadeeva IV, Komlev VS, Rau JV*. Strontium- and magnesium-substituted hydroxyapatite for bone regeneration. *Ceramics International*. 2022; 48: 18945–18955. https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2022.03.102.
108. *Barinov SM, Fadeeva IV*. Carbonate-containing hydroxyapatite ceramics: Structure and bioactivity. *Glass Physics and Chemistry*. 2020; 46: 421–427. https://doi.org/10.1134/S1087659620050069.
109. *Elliott JC*. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. *Elsevier*. 2018.
110. *Karageorgiou V, Kaplan D*. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. 2005; 26: 5474–5491. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.02.002.
111. *Bose S, Roy M, Bandyopadhyay A*. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends Biotechnol*. 2019; 37: 797–808. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.01.005.
112. *Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R*. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. *Biomaterials*. 2000; 21: 1803–1810. https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00075-2.
113. *Sprio S, Tampieri A, Landi E*. Bio-inspired hydroxyapatite-based materials for bone regeneration. *Acta Biomater*. 2020; 120: 1–15. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.11.031.
114. *Marie PJ*. Strontium as therapy for osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5: 633–636. https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.06.004.
115. *Yamaguchi M*. Role of zinc in bone formation and bone resorption. *J Trace Elem Exp Med*. 1998; 11: 119–135. https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-670X(1998)11:2/3<119::AID-JTRA6>3.0.CO;2-3.
116. *Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR*. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds. *Biomaterials*. 2006; 27: 3413–3431. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.039.

The article was submitted to the journal on 1.07.2025



ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ АКАДЕМИКА РАН АМИРАНА ШОТАЕВИЧА РЕВИШВИЛИ

11 февраля отметил свой 70-летний юбилей академик РАН Амиран Шотаевич Ревишвили, генеральный директор НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, главный хирург и эндоскопист РФ, заслуженный деятель науки РФ, выдающийся кардиохирург и ученый с мировым именем, один из основателей хирургической и интервенционной аритмологии в России.

А.Ш. Ревишвили родился в Москве в семье архитектора и учительницы. Окончив с отличием среднюю школу и 1-й Московский медицинский институт имени Сеченова, с 1979-го по 1982 год обучался в аспирантуре в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева АМН СССР. В 1982 году защитил кандидатскую диссертацию, посвященную топографической анатомии сердца и разработке технологий электрической изоляции левого предсердия при наджелудочковой тахиаритмии.

А.Ш. Ревишвили в течение 35 лет работал в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. После защиты в 1989 г. докторской диссертации на тему «Электрофизиологическая диагностика и хирургическое лечение наджелудочковых тахиаритмий» работал старшим, затем главным научным сотрудником Отделения хирургического лечения нарушений ритма сердца, а с 1995-го по 2015 г. заведовал отделением хирургического лечения тахиаритмий.

С 1998-го по 2015 г. А.Ш. Ревишвили исполнял обязанности заместителя руководителя Центра хирургической и интервенционной аритмологии Минздрава России.

В 2002 г. А.Ш. Ревишвили был избран членом-корреспондентом, в 2011 г. – академиком РАМН, а в 2013-м – академиком РАН.

С 2016 г. по настоящее время А.Ш. Ревишвили возглавляет ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, ведущее хирургическое учреждение страны, в стенах которого оказывается высокотехнологичная хирургическая помощь по различным направлениям: от хирургии сердца и сосудов до пластической хирургии, в том числе военнослужащим – участникам СВО. С 2020 г. А.Ш. Ревишвили возглавляет кафедру ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии имени академика А.В. Покровского РМАНПО.

А.Ш. Ревишвили первым в стране и в мире выполнил уникальные вмешательства на сердце при жизнеугрожающих аритмиях, создал уникальную систему для неинвазивной диагностики аритмий, внес значимый вклад в изучение механизмов и лечение фибрилляции и трепетания предсердий. В настоящее время руководит разработкой и внедрением гибридных технологий хирургического и интервенционного лечения пациентов всех возрастов с нарушениями ритма и проводимости сердца.

В 2002 г. А.Ш. Ревишвили возглавил Всероссийское научное общество аритмологов, а в 2023 г. по его инициативе создано Российское общество минимально инвазивной хирургии; является главным редактором журналов «Вестник аритмологии» и «Минимально инвазивная сердечно-сосудистая хирургия», редактором международного журнала «Progress in Biomedical Research», заместителем главного редактора журнала «Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова», членом редсоветов и редколлегий ряда отечественных и зарубежных журналов, членом Всемирного общества по стимуляции

и электрофизиологии, членом правления Европейского общества аритмологов, членом Европейской рабочей группы по клинической электрофизиологии и кардиостимуляции, членом Американской ассоциации торакальных хирургов.

А.Ш. Ревишвили – автор более 1200 научных работ, опубликованных в отечественных и зарубежных изданиях, под его руководством защищено 12 докторских и 56 кандидатских диссертаций.

Выдающиеся заслуги перед Отечеством академика РАН А.Ш. Ревишвили высоко оценены Правительством РФ: он является лауреатом Государственных премий СССР (1986) и РФ (2017), премий Правительства РФ (2010, 2020), Национальных премий лучшим врачам России «Призвание» (2007, 2011). В 2006 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». За вклад в развитие здравоохранения и медицинской науки награжден орденом Почета, орденом Пирогова, орденом святителя Луки Крымского I степени, орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени, Почетной грамотой Президента Российской Федерации.

Коллектив ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, редакция журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с главным редактором академиком РАН С.В. Готье сердечно поздравляют академика РАН Ревишвили Амирана Шотаевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, бодрости духа, творческого долголетия.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате Microsoft Word (*.doc, *.docx), шрифт Times New Roman, 12 pt через 1,5 интервала, в электронную редакцию на сайте журнала.

Схема построения статьи

1. Титульная страница

Должна быть представлена на русском и английском языках и соответствовать шаблону:

- **Название статьи**
  Англоязычное название должно быть грамотным с точки зрения английского языка, при этом полностью соответствовать по смыслу русскоязычному названию.
- **Авторы статьи**
  При написании авторов статьи инициалы имени и отчества указываются перед фамилией. Ф. И. О. на английском языке необходимо писать так, как при регистрации для получения ORCID, или Open Researcher and Contributor ID (с англ. – «Открытый идентификатор исследователя и участника») – незапатентованного буквенно-цифрового кода, который однозначно идентифицирует научных авторов, или как в ранее опубликованных статьях в зарубежных журналах.
- **Название учреждения**
  – Полное официальное название учреждения, город, страна. Наиболее полный список названий учреждений на русском и английском языках можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
  – Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести их названия с Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре после фамилии и перед названием учреждения.
- **Для корреспонденции**

Полностью указать фамилию, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, адрес (с почтовым индексом), телефон, факс, e-mail.

Пример титульной страницы

Изменения показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов

А.О. Шевченко[1–3], И.Ю. Тюняева[1], М.М. Лысенко[1], Н.Н. Колоскова[1], Д.А. Сайдулаев[1], С.И. Зубенко[1], Е.А. Вакурова[2], С.О. Шарапченко[1]

[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. Shevchenko[1–3], I.Yu. Tyunyaeva[1], M.M. Lysenko[1], N.N. Koloskova[1], D.A. Saydulaev[1], S.I. Zubenko[1], E.A. Vakurova[2], S.O. Sharapchenko[1]

[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, Филипцев ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология.* 1994; 3: 42–45. *Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM.* Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya.* 1994; 3: 42–45.

3. Статья из англоязычного журнала
Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1522–1533.

4. Англоязычная монография
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

5. Русскоязычная монография
Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. *Gautier SV, Konstantinov BA, Tsirulnikova OM.* Transplantatsiya pecheni. M.: MIA (2008), 246.

6. Диссертация (автореферат диссертации)
Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис. … докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. *Orlova OV.* Rol' markerov vospaleniya, tromboza,neoangiogeneza i apoptoza v prognozirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. M., 2009, 84.

7. Ресурс в сети Internet
Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: 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 неэксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.
3. Авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Статьи направлять в электронную редакцию через сайт журнала
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»
https://journal.transpl.ru/vtio
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

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, convenient and simple to read. Table's data must comply with the numbers in the text, but should not duplicate the information therein. Table references in the text are required.

Illustrations and drawings should be submitted in electronic format (JPEG or TIFF format with a resolution of at least 300 dpi and no smaller than 6 × 9 cm), in a volume of close to 1 MB. Drawings must include all copyright symbols – arrows, numbers, signs, etc. Figure captions should be submitted in a separate file with the extension *.doc. First, the name is given, then all arithmetic and alphabetical symbols (lettering) are explained.

Articles should be addressed
to the Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs website:
https://journal.transpl.ru/vtio
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

На базе клинических отделений Центра организовано проведение циклов повышения квалификации продолжительностью 72 и 144 часа по следующим дополнительным профессиональным программам:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Деятельность операционной медицинской сестры в клинической трансплантологии.

Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций высылать на электронную почту. E-mail: voselena35@mail.ru

Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, старый корпус, 3-й этаж, к. ф. н. Мироненко Елена Станиславовна).

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 27.03.26.

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 ___