

ISSN 2074-0506 (print)
ISSN 2542-0909 (online)

www.jtransplantologiya.ru

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

TRANSPLANTOLOGIYA

The Russian Journal
of Transplantation

Е ж е к в а р т а л ь н ы й
научно-практический
журнал

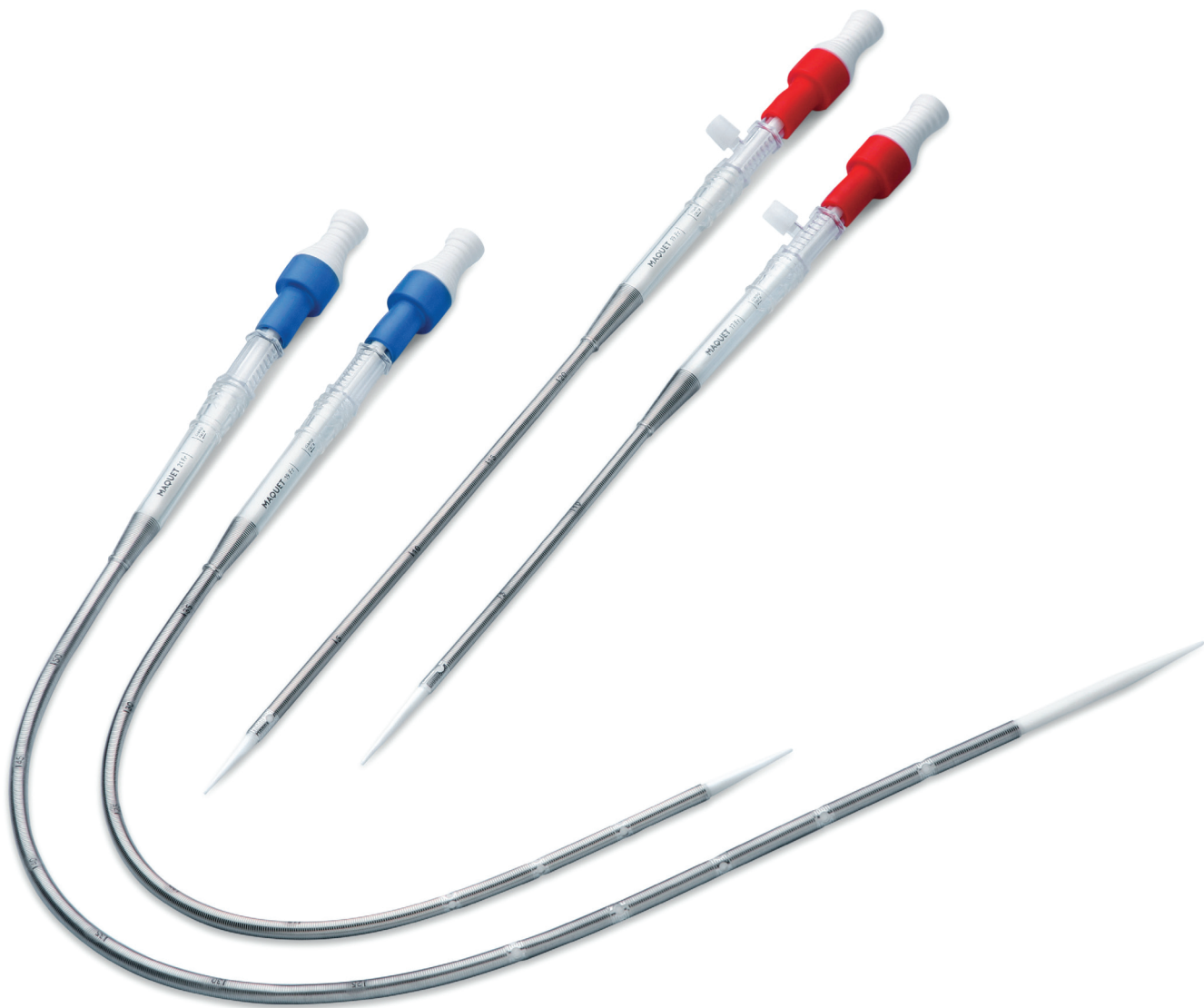


В Н О М Е Р Е :

*Сравнительный анализ моделей,
прогнозирующих риски
раннего неблагоприятного исхода
трансплантации печени
от посмертного донора:
ретроспективное
одноцентровое исследование*

*Успешная трансплантация печени
от донора с окклюзионным тромбозом
воротной вены*

3' 2023
ТОМ 15



HLS Канюля для ЭКМО

Продуманное решение до самого кончика

DC ДИСТРИБЬЮТОРСКАЯ
КОМПАНИЯ

WWW.DISTRIBUTOR-COMPANY.RU

INFO@DISTRIBUTOR-COMPANY.RU

Г. МОСКВА,
УЛ. СТАРАЯ БАСМАННАЯ,
Д. 36 С.2, ОФ. 1

ТЕЛЕФОН:
+7 (495) 109-35-97

GETINGE 

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Е Ж Е К В А Р Т А Л Ы Н Ы Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л



ГБУЗ «НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

МОО «Общество
трансплантологов»



УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3
Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов», 129010, Россия, Москва, пер. 1-й Коптевский, д. 9, корп. 3

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целью журнала является обеспечение читателей объективной научной информацией в соответствии с текущим состоянием медицинской науки в области трансплантации органов и тканей. Трансплантология объединяет много разделов как клинической, так и экспериментальной медицины. Новые технологии в хирургии, анестезиологии и реаниматологии, лабораторной диагностике, гепатологии, пульмонологии и других областях медицины интегрируются в трансплантологию для лечения и спасения крайне тяжелых пациентов с терминальной стадией заболевания. Трансплантация органов невозможна без программы развития посмертного донорства, совершенствования технологий консервирования, развития аппаратного поддержания функционирования донорских органов и прогресса в иммуносупрессивной терапии. Журнал «Трансплантология» ставит своей задачей информирование читателей путем всестороннего и объективного освещения с помощью научно-практической информации современного состояния трансплантации органов и тканей в Российской Федерации и мире, о значимых событиях и использовании новых технологий в этой области, достижениях в развитии клеточных технологий и совершенствовании организации посмертного и родственного донорства.

Основные разделы журнала посвящены актуальным вопросам клинической трансплантологии, интересным клиническим наблюдениям, обзорным статьям и лекциям, а также истории трансплантологии.

На страницах журнала читатель найдет материал для приобретения и совершенствования профессиональных знаний в области трансплантологии, клеточных технологий, организации и координации донорства органов, а также инновационную информацию для широкого круга специалистов, работающих в различных областях медицины.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.Ш. Хубутия – *акад. РАН, проф., президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия*

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Кабанова – *д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия*

Я.Г. Мойсюк – *проф., д-р мед. наук, заведующий отделом трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

А.В. Чжао – *проф., д-р мед. наук, руководитель хирургического центра АО «Европейский Медицинский Центр», Москва, Россия*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.В. Журавель – *д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия*

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Ю.С. Гольдфарб – *проф., д-р мед. наук, заведующий отделом внешних научных связей ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия*

Е.Е. Лукьянова – *канд. пед. наук, заведующая научно-медицинской библиотекой ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия*

Б.И. Яремин – *доцент, канд. мед. наук, врач-хирург операционного блока трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия*

История создания: журнал создан в 2008 году

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:
ПИ № ФС77-52997 от 01.03.2013
(первая регистрация: ПИ № ФС77-34278 от 21.11.2008)

С 2015 года Журнал включен ВАК РФ в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации

Индексирование: Scopus, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Академия Google, ВИНТИ, Cyberleninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), RNMJ, BASE, Dimensions, СОЦИО-НЕТ, WorldCat, LocatorPlus, Ulrich's Periodicals Directory

Журнал зарегистрирован в базе данных CrossRef

Префикс DOI: 10.23873

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ГБУЗ «НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

МОО «Общество
трансплантологов»



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В.Ю. Абрамов – канд. мед. наук, ведущий специалист отдела развития внебюджетной деятельности ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Н.В. Боровкова – д-р мед. наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

А.Ю. Буланов – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

В.Л. Виноградов – д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

С.Э. Восканян – чл.-корр. РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

М.А. Годков – д-р мед. наук, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

А.М. Дзядзько – д-р мед. наук, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

И.В. Дмитриев – д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

М.Д. Кауфман – доктор медицины, доцент кафедры клинической медицины, Школа медицины Университета Тафтса, Бостон, заведующий отделением анестезиологии клиники и медицинского центра Lahey (Лакхей), Берлингтон, Массачусетс, США

Э.Ф. Ким – проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва, Россия

Л.С. Коков – акад. РАН, проф., заведующий научным отделением неотложной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

А.В. Копылов – доктор медицины, штатный анестезиолог Медицинской группы Пасифик Веллей, Мемориальная больница Хантингтона, Пасаде́на, штат Калифорния, США

К.Н. Луцкы – канд. мед. наук, заведующий операционным блоком трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

С.К. Махбооби – доктор медицины, доцент кафедры клинической анестезии, Школа медицины Университета Тафтса, Бостон, директор программы резидентуры, отделение анестезиологии и интервенционной терапии боли клиники и медицинского центра Lahey (Лакхей), Берлингтон, штат Массачусетс, США

М.Г. Минина – проф. РАН, д-р мед. наук, заведующая Московским координационным центром органного донорства ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия

М.С. Новрузбеков – д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

И.А. Пашкова – д-р мед. наук, руководитель краевого Краснодарского координационного центра органного донорства, заведующая отделением переливания крови ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия

Э.И. Первакова – канд. мед. наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии с методами диализа для больных после трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

К.А. Попугаев – проф. РАН, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, Москва, Россия

В.Е. Сюткин – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Е.А. Тарабрин – д-р мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Г.Г. Хубулава – акад. РАН, проф., заведующий Первой кафедрой и клиникой хирургии усовершенствования врачей имени академика П.А. Куприянова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ГБУЗ «НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

МОО «Общество
трансплантологов»



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Р.Н. Акалаев – проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой нефрологии, гемодиализа и трансплантации почки Ташкентского института усовершенствования врачей, Ташкент, Республика Узбекистан

Э.Б. Акын – проф., доктор медицины, директор отделения трансплантации почки и поджелудочной железы больницы Флоренс Найтингейл, Стамбул, Турция

А.Ю. Анисимов – проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

С.Ф. Багненко – акад. РАН, проф., ректор ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Д.Ю. Белов – доктор медицины, заведующий отделением сердечной недостаточности и пересадки сердца Медицинского центра Олбани, Олбани, США

А.Х.С. Аль Брейзат – проф., главный консультант по хирургии и председатель высшей технической комиссии по медицинской ответственности Министерства здравоохранения Королевства Иордания, Амман, Иордания

А.В. Васильев – чл.-корр. РАН, проф., д-р биол. наук, директор ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

Ж. де Вилль де Гойе – проф., д-р мед. наук, заведующий педиатрическим отделением Средиземноморского института трансплантологии и высокоспециализированной терапии, Палермо, Италия

С.В. Готье – акад. РАН, проф., директор ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, Россия

Д.А. Гранов – акад. РАН, проф., научный руководитель ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А.Р. Достиев – проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой трансплантологии ГУ «Научный центр трансплантации органов и тканей человека» Минздрава Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

М.М. Каабак – проф., д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней Московского филиала Медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия

Я.П. Лерут – проф., д-р мед. наук, научный сотрудник Института экспериментальных и клинических исследований Католического университета Левена, Брюссель, Бельгия

В.А. Порханов – акад. РАН, проф., главный врач ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия

О.О. Руммо – чл.-корр. НАН Республики Беларусь, проф., директор ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

В.А. Сандриков – акад. РАН, проф., руководитель отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

М.Д. Уразметова – проф., д-р мед. наук, руководитель лаборатории экспериментальной медицины с виварием РНЦЭМП МЗ РУз, Ташкент, Республика Узбекистан

А.Г. Чучалин – акад. РАН, проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

Б.Е. Шахов – проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения факультета дополнительного профессионального образования, советник при ректорате ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия

Д.В. Шумаков – чл.-корр. РАН, проф., руководитель отдела хирургии сердца и сосудов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

О.О. Янушевич – акад. РАН, проф., ректор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

Адрес редакции:

129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 1, каб. 1020
Тел.: +7 (495) 621-01-83 (размещение рекламы)
E-mail: ed@jtransplantologiya.ru
URL: <https://www.jtransplantologiya.ru>

Заведующая редакцией:

К.В. Вакушина

Дизайн и верстка:

В.Е. Умников

Корректоры:

О.В. Меньшикова

О.В. Ясная

Переводчик:

Е.А. Меркулова

Создание и поддержка сайта журнала:

NEICON (лаборатория Elrub) на платформе PKP OJS

Тираж: 1000. Периодичность: 4 раза в год

Индекс в Объединенном каталоге «Пресса России»: 70014

URL: <https://www.ppressa-rf.ru/>

Цена 1 номера 700 руб.

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Типография:

АО «ВПК «НПО машиностроения»

143966, Московская область, Реутов, ул. Гагарина, д. 35

URL: <http://nproprint.ru/>

Подписано в печать: 11.09.2023

© ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2023

© МОО «Общество трансплантологов», 2023

**The Interregional
Public Organization
«Association of Transplantologists»**



3' 2023 VOLUME 15

TRANSPLANTOLOGIYA

THE RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



**N.V. Sklifosovsky Research Institute
for Emergency Medicine
of Moscow Healthcare Department**

**The Interregional
Public Organization
«Association of Transplantologists»**



EDITORIAL BOARD

V.Yu. Abramov – Cand. Sci. (Med.), Leading Specialist, Department for the Development of Extrabudgetary Activities, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

N.V. Borovkova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

A.Yu. Bulanov – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

V.L. Vinogradov – Dr. Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Therapy Department of Biomedical University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

S.E. Voskanyan – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief Doctor for Surgical Care, Head of the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

M.A. Godkov – Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical and Diagnostic Laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

A.M. Dzyadzko – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

I.V. Dmitriev – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

M.D. Kaufman – MD, Assistant Clinical Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Chief of Department of Anesthesiology, Lahey Hospital and Medical Center, Burlington, MA, USA

E.F. Kim – Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Doctor for Surgical Care, Moscow City Oncological Hospital № 62, Moscow, Russia

L.S. Kokov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Scientific Department of Emergency Cardiology and Cardiovascular Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

A.V. Kopylov – MD D.A.B.A., Staff Anesthesiologist, Pacific Valley Medical Group, Huntington Memorial Hospital, Pasadena, CA, USA

K.N. Lutsyk – Cand. Sci. (Med.), Head of the Operating Theatre for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

S.K. Mahboobi – MD, Assistant Clinical Professor of Anesthesia, Tufts University School of Medicine, Boston, Director Residency Program, Department of Anesthesiology & Interventional Pain Management, Lahey Hospital & Medical Center, Burlington, MA, USA

M.G. Minina – Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Head of the Moscow Coordination Center of Organ Donation, City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

M.S. Novruzbekov – Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

I.A. Pashkova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Krasnodar Regional Coordination Centre for Organ Donation, Head of Blood Transfusion Department, Research Institute – Regional Clinical Hospital No.1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

E.I. Pervakova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Department for with Dialysis Methods for Patients after Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

K.A. Popugaev – Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, National Medical Research Center of Paediatrics, Moscow, Russia

V.E. Syutkin – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

E.A. Tarabrin – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Surgery No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

G.G. Khubulava – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the First Department and Clinic of Surgery for Advanced Training of Doctors n.a. Academician P.A. Kupriyanov, Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

TRANSPLANTOLOGIYA

THE RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



**N.V. Sklifosovsky Research Institute
for Emergency Medicine
of Moscow Healthcare Department**

**The Interregional
Public Organization
«Association of Transplantologists»**



EDITORIAL COUNCIL

R.N. Akalaev – Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Nephrology, Hemodialysis and Kidney Transplantation, Tashkent Institute of Advanced Training for Physicians, Tashkent, Republic of Uzbekistan

E.B. Akin – Prof., MD, Director of Kidney and Pancreas Transplantation Department, Florence Nightingale Hospitals, Istanbul, Turkey

A.Yu. Anisimov – Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Medical Care and Simulation Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

S.F. Bagnenko – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Rector of the First Saint-Petersburg State Medical University n.a. Acad. I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

D.Yu. Belov – MD, Head of the Department of Heart Failure and Heart Transplantation, Albany Medical Center, Albany, USA

A.Kh.S. Al Breizat – Prof., Chief Consultant for Surgery and Chairman of the High Technical Commission for Medical Responsibility of the Ministry of Health of the Kingdom of Jordan, Amman, Jordan

A.V. Vasilev – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Biol.), Director of Koltzov Institute of Developmental Biology of RAS, Moscow, Russia

J. de Ville de Goyet – Prof., MD, PhD, Head of Pediatric Department, Mediterranean Institute for Transplants and Highly Specialized Therapies (ISMETT), Palermo, Sicily

S.V. Gautier – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Director of Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Moscow, Russia

D.A. Granov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Scientific Director of Academician A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

A.R. Dostiev – Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Transplantation Department, National Research Center for Transplantation of Human Organs and Tissues, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

M.M. Kaabak – Prof., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Surgical Diseases Department of the Moscow Branch, Medical University "Reaviz", Moscow, Russia

J.P. Lerut – Prof., MD, PhD, Researcher, Institute for Experimental and Clinical Research – IREC, Université Catholique Louvain – UCL, Brussels, Belgium

V.A. Porkhanov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Chief Physician of the Research Institute – Regional Clinical Hospital No.1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

O.O. Rummo – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Republic of Belarus, Prof., Director of Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

V.A. Sandrikov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Department of Clinical Physiology, Instrumental and Radiologic Diagnostics, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

M.D. Urazmetova – Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Experimental Medicine with Vivarium, Republican Center of Emergency Medical Aid, Tashkent, Republic of Uzbekistan

A.G. Chuchalin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Department of Hospital Therapy of the Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

B.E. Shakhov – Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for Endovascular Radiology Diagnosis and Treatment at the Faculty of Advanced Professional Education, Advisor to the Administration of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

D.V. Shumakov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Department of Surgery of Heart and Vessels, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

O.O. Yanushevich – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Rector of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Editorial Office Address:

3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia
Phone: +7 (495) 621-01-83 (Advertising)
E-mail: ed@jtransplantologiya.ru
URL: <https://www.jtransplantologiya.ru>

Managing editor:

K.V. Vakushina

Design and layouts:

V.E. Umnikov

Proof-readers:

O.V. Menshikova

O.V. Yasnaya

Translator:

E.A. Merkulova

Circulation: 1000 copies. Frequency: 4 issues per year

Subscription Index in the United Catalogue "Pressa Rossii": 70014

URL: <https://www.pressa-rf.ru/>

The price of one number is 700 rubles

Distribution: Content is distributed under
Creative Commons Attribution 4.0 License

Typography:

JSC "MIC" NPO Mashinostroyeniya"

35 Gagarin St., Reutov, Moscow region, 143966, Russia

URL: <http://npoprint.ru/>

Signed for printing: 11.09.2023

© N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 2023
© IPO Association of Transplantologists, 2023

Уважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию очередной выпуск журнала «Трансплантология», в котором вы можете ознакомиться с интересными работами в области трансплантации органов, а также смежных медицинских специальностей.

В разделе актуальных вопросов клинической трансплантологии представлена публикация, в которой подробно рассматривается прогностическая значимость различных шкал в оценке неблагоприятного исхода в течение года после трансплантации печени.

Исследования в этой области имеют высокую ценность в связи с тем, что решение как принять, так и отказаться от трансплантации печени может закончиться спасением жизни пациента или неблагоприятным исходом. В настоящее время продолжительность жизни реципиентов более года после трансплантации печени составляет около 90%. Известно, что отказ от органа потенциально ведет к неблагоприятному исходу у тяжелого реципиента, который не дожидается своей трансплантации. Появляются новые шкалы – оценка баланса рисков (BAR), индекс донорского риска (MELD-Na). Отмечу, что еще имеются риски, которые трудно оценить. К примеру, трансплантация от доноров, инфицированных полирезистентными бактериями.

Современные разработки в области экстракорпоральных нормотермических перфузионных устройств могут позволить в ближайшем будущем оценивать трансплантаты с умеренным и тяжелым стеатозом до трансплантации, более того, предполагается, что могут быть созданы нормотермические перфузионные протоколы снижения содержания в них жира, что позволит еще больше увеличить количество доноров. Это ближайшая перспектива.

Внедрение новых прямых противовирусных препаратов для лечения гепатита С с эффективностью более 95% должно изменить рекомендации относительно HCV-позитивных доноров и реципиентов.

Системы выбора реципиента в большинстве центров основаны на строгих правилах, учитывающих баллы и оценки, в большинстве случаев по шкале MELD, но есть и другие центры, которые ориентируются на клиническое мнение хирурга-трансплантолога. Вопросы унификации в распределении орган – реципиент остаются актуальными до настоящего времени.

В разделе клинических наблюдений представлены две интересных работы. Первая посвящена успешной трансплантации печени пациенту с гемофилией А и декомпенсированным циррозом в исходе гепатита С, которая завершилась клиническим выздоровлением от гемофилии. Вторая работа – пересадка печени от посмертного донора с окклюзионным тромбозом венозного спланхического бассейна. Портальный тромбоз был единственным, но значимым признаком маргинальности донора. Сложное решение о возможности трансплантации было принято авторами после тромбэктомии и достижения проходимости портальной системы на этапе подготовки органа к трансплантации (on-bench), а также с учетом результатов срочного гистологического исследования.

Обзорные статьи в номере посвящены особенностям течения инфаркта миокарда у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также проблеме лечения пациентов с кератолизисом, а именно роли матриксных металлопротеиназ в патогенезе расплавления роговицы и кератотрансплантата с опытом применения синтетических ингибиторов металлопротеиназ.

В историческом разделе – продолжение цикла статей о В.П. Демихове и его экспериментальных работах, в частности о реимплантации конечности.

В заключение я бы хотел довести до всеобщего сведения недавнее решение редколлегии журнала с его следующего номера, настоятельно рекомендующее ограничивать количество авторов до 5 в статьях, посвященных клиническим наблюдениям; для обзорных статей – максимально возможно структурировать резюме к статье, а также цитировать не более 60 источников литературы.

От всей души поздравляю президента и заведующую кафедрой офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ академика РАН, профессора Ларису Константиновну Мошетову с юбилеем! Желаю юбиляру крепкого здоровья, творческих успехов и долгих лет жизни!

С уважением,
главный редактор журнала «Трансплантология»,
президент МОО ОТ
академик РАН



М.И. Хубутия



ОТ РЕДАКЦИИ	309
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ	
А.И. Сушков, М.В. Попов, В.С. Рудаков, Д.С. Светлакова, А.Н. Пашков, А.С. Лукьянчикова, М. Муктаржан, К.К. Губарев, В.Е. Сюткин, А.И. Артемьев, С.Э. Восканян Сравнительный анализ моделей, прогнозирующих риски раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора: ретроспективное одноцентровое исследование	312
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
М.С. Новрузбеков, О.Д. Олисов, В.А. Гуляев, К.Н. Луцык, Б.И. Яремин, Б.И. Казымов, К.М. Магомедов, А.Р. Ахмедов, К.Ф. Алекберов Успешная трансплантация печени от донора с окклюзионным тромбозом воротной вены	334
А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, О.Н. Левина, Э.А. Лиджиева Особенности ведения ортотопической трансплантации печени у больных циррозом печени и тяжелой формой гемофилии А	341
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ И ЛЕКЦИИ	
К.В. Сироткина, Е.В. Ченцова Возможности применения ингибиторов матриксных металлопротеиназ при кератопластике в условиях urgentной хирургии	347
С.Э. Восканян, В.Е. Сюткин, А.И. Сушков, Ю.В. Восканян, А.Ю. Веселкова Патология трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде	359
Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин, А.Б. Зулькарнаев, В.В. Донцов, Е.Г. Агафонов, М.А. Попов Трансплантация солидных органов в период пандемии новой коронавирусной инфекции	376
Н.А. Мурадян, И.М. Кузьмина, Т.Р. Гвинджилия, В.М. Балаян, К.А. Попугаев Особенности течения инфаркта миокарда у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции COVID-19	390
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	
С.П. Глянцев ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА. В Институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.). В.П. Демихов и его эксперименты в области пересадки органов в 1968–1973 гг.	397
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	409

EDITORIAL	309
ACTUAL ISSUES OF CLINICAL TRANSPLANTOLOGY	
A.I. Sushkov, M.V. Popov, V.S. Rudakov, D.S. Svetlakova, A.N. Pashkov, A.S. Lukianchikova, M. Muktarzhan, K.K. Gubarev, V.E. Syutkin, A.I. Artemyev, S.E. Voskanyan Comparative analysis of models predicting the risks of early poor outcome of deceased-donor liver transplantation: a retrospective single-center study	312
CASE REPORTS	
M.S. Novruzbekov, O.D. Olisov, V.A. Gulyaev, K.N. Lutsyk, B.I. Yaremin, B.I. Kazymov, K.M. Magomedov, A.R. Akhmedov, K.F. Alekberov Successful liver transplantation from a donor with occlusive portal vein thrombosis	334
A.V. Shabunin, P.A. Drozdov, O.N. Levina, E.A. Lidzhieva Peculiarities of orthotopic liver transplantation in patients with liver cirrhosis and severe hemophilia A	341
REVIEW ARTICLES AND LECTURES	
K.V. Sirotkina, E.V. Chentsova The possibilities of using the inhibitors of matrix metalloproteinases for keratoplasty	347
S.E. Voskanyan, V.E. Syutkin, A.I. Sushkov, Yu.V. Voskanyan, A.Yu. Veselkova Liver allograft pathology in the late post-transplant period	359
D.V. Shumakov, D.I. Zybin, A.B. Zulkarnaev, V.V. Dontsov, E.G. Agafonov, M.A. Popov Transplantation of solid organs during the pandemic of a new coronavirus infection	376
N.A. Muradyan, I.M. Kuzmina, T.R. Gvindzhiliya, V.M. Balanyan, K.A. Popugayev Features of the myocardial infarction course in convalescents of the new coronavirus infection COVID-19	390
HISTORY OF MEDICINE	
S.P. Glyantsev Phenomenon of Demikhov. At N.V. Sklifosovsky Institute (1960–1986). V.P. Demikhov and his experiments in the field of organ transplantation in 1968–1973	397
RULES FOR AUTHORS	409

Сравнительный анализ моделей, прогнозирующих риск раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора: ретроспективное одноцентровое исследование

А.И. Сушков✉, М.В. Попов, В.С. Рудаков, Д.С. Светлакова, А.Н. Пашков, А.С. Лукьянчикова, М. Муктаржан, К.К. Губарев, В.Е. Сюткин, А.И. Артемьев, С.Э. Восканян

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

✉ Автор, ответственный за переписку: Александр Игоревич Сушков, канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, sushkov.transpl@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Риск ранней утраты трансплантата определяет особенности и план анестезиологического пособия, интенсивной терапии и, в целом – целесообразность выполнения пересадки печени. Различные прогностические модели и критерии получили широкое распространение за рубежом, однако до настоящего времени не были валидированы российскими центрами трансплантации.

Цель. Оценить применимость и точность наиболее распространенных моделей, прогнозирующих риск раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора.

Материал и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включены данные о 131 трансплантации печени посмертного донора, выполненной последовательно в период с мая 2012 г. по январь 2023 г. Для каждого наблюдения рассчитаны индексы DRI, SOFT, D-MELD, BAR, MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC, проверено соответствие критериям ранней дисфункции EAD. В зависимости от возможности расчета показателей и их значений по отношению к известным точкам отсечения сформированы исследуемые группы, для которых рассчитаны 1-, 3-, 6- и 12-месячная выживаемость трансплантатов. Проведено сравнение прогноза с реально наступившими исходами, рассчитаны чувствительность, специфичность, F1-score и C-index.

Результаты. При оценке риска 1- и 3-месячной утраты трансплантата модели, учитывающие только предоперационные параметры, продемонстрировали относительно невысокую прогностическую значимость: DRI (F1-score: 0,16; C-index: 0,54), SOFT (F1-score: 0,42; C-index: 0,64), D-MELD (F1-score: 0,30; C-index: 0,58), BAR (F1-score: 0,23; C-index: 0,57). Послеоперационные индексы MEAF (F1-score: 0,44; C-index: 0,74) и L-GrAFT (F1-score: 0,32; C-index: 0,65) были применимы для 96%, ABC (F1-score: 0,29; C-index: 0,71) – для 91%, EASE (F1-score: 0,26; C-index: 0,80) – для 89% случаев. Относительный риск утраты трансплантата в течение 30 дней при развитии ранней дисфункции, соответствующей критериям EAD составил 5,2 (95%ДИ: 3,4–8,1; $p < 0,0001$), F1-score: 0,64; C-index: 0,84. Использование локально установленных граничных значений для шкал SOFT (11 баллов) и L-GrAFT (-0,87) повысило их прогностическую значимость: F1-score: 0,46 и 0,63, C-index: 0,69 и 0,87 соответственно.

Выводы. Рассмотренные модели могут применяться для оценки рисков ранней утраты трансплантата печени, однако их прогностическая значимость невысока. Разработка собственной модели в рамках многоцентрового российского исследования, а также поиск новых объективных методов оценки состояния донорской печени представляются перспективными направлениями будущих работ.

Ключевые слова: трансплантация печени, выживаемость трансплантата, прогностические модели, ранняя дисфункция трансплантата, первично нефункционирующий трансплантат

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Сушков А.И., Попов М.В., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Пашков А.Н., Лукьянчикова А.С. и др. Сравнительный анализ моделей, прогнозирующих риск раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора: ретроспективное одноцентровое исследование. *Трансплантология*. 2023;15(3):312–333. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-312-333>

© Сушков А.И., Попов М.В., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Пашков А.Н., Лукьянчикова А.С., Муктаржан М., Губарев К.К., Сюткин В.Е., Артемьев А.И., Восканян С.Э., 2023

Comparative analysis of models predicting the risks of early poor outcome of deceased-donor liver transplantation: a retrospective single-center study

A.I. Sushkov✉, M.V. Popov, V.S. Rudakov, D.S. Svetlakova, A.N. Pashkov, A.S. Lukianchikova, M. Muktarzhan, K.K. Gubarev, V.E. Syutkin, A.I. Artemyev, S.E. Voskanyan

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency,
23, Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia

✉Corresponding author: Alexander I. Sushkov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, sushkov.transpl@gmail.com

Abstract

Rationale. The risk of early graft loss determines the specifics and plan of anesthesiological assistance, intensive therapy, and overall the feasibility of liver transplantation. Various prognostic models and criteria have become widespread abroad; however, Russian transplant centers have not yet validated them.

Objective. To evaluate the applicability and accuracy of the most common models predicting the risks of early adverse outcomes in liver transplantation from deceased donors.

Material and methods. A retrospective single-center study included data on 131 liver transplantations from deceased donors performed between May 2012 and January 2023. For each observation, DRI, SOFT, D-MELD, BAR, MEAF, L-GrAFT, and EASE indices were calculated, and compliance with an early allograft dysfunction criteria was verified. Depending on the possibility of calculating the indicators and their values relative to known cutoff points, the study groups were formed, and 1-, 3-, 6-, and 12-month graft survival rates were calculated. The forecast was compared with the actual outcomes, and sensitivity, specificity, F1-score, and C-index were calculated.

Results. When assessing the risk of 1- and 3-month graft loss, models using only preoperative parameters demonstrated relatively low prognostic significance: DRI (F1-score: 0.16; C-index: 0.54), SOFT (F1-score: 0.42; C-index: 0.64), D-MELD (F1-score: 0.30; C-index: 0.58), and BAR (F1-score: 0.23; C-index: 0.57). Postoperative indices of MEAF (F1-score: 0.44; C-index: 0.74) and L-GrAFT (F1-score: 0.32; C-index: 0.65) were applicable in 96%, those of ABC (F1-score: 0.29; C-index: 0.71) in 91%, and EASE (F1-score: 0.26; C-index: 0.80) in 89% of cases. The relative risk of 30-days graft loss in case of EAD was 5.2 (95% CI: 3.4–8.1; $p < 0.0001$), F1-score: 0.64, and C-index: 0.84. Using locally established cutoff values for SOFT (11 points) and L-GrAFT (–0.87) scores increased their prognostic significance: F1-score: 0.46 and 0.63, C-index: 0.69 and 0.87, respectively.

Conclusion. The analyzed models can be used to assess the risks of early liver graft loss; however, their prognostic significance is not high. Developing a new model in a multicenter Russian study, as well as searching for new objective methods to assess the state of the donor liver are promising directions for future work.

Keywords: liver transplantation, graft survival, prognostic models, early allograft dysfunction, primary non-function graft

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Sushkov AI, Popov MV, Rudakov VS, Svetlakova DS, Pashkov AN, Lukianchikova AS, et al. Comparative analysis of models predicting the risks of early poor outcome of deceased-donor liver transplantation: a retrospective single-center study. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):312–333. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-312-333>

АЛТ – аламинотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – глутамилтранспептидаза
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск
ПБХ – первичный билиарный холангит
ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
РДТ – ранняя дисфункция трансплантата

Введение

Трансплантация для многих пациентов с тяжелыми заболеваниями печени является

эффективным способом лечения, позволяющим не только увеличить продолжительность жизни [1, 2], но и ее качество [3]. При этом индивидуальный прогноз определяется широким набором

факторов, их сочетаниями, взаимным влиянием, а также значимостью, меняющейся в зависимости от этапа перитрансплантационного процесса [4–6].

Преобладание количества пациентов, нуждающихся в трансплантации, над количеством доступных донорских органов является объективной реальностью и определяет важность оптимального использования ограниченного донорского ресурса [7]. Глобальной целью является одновременная минимизация смертности среди ожидающих пересадку и максимальное увеличение выживаемости реципиентов [8, 9].

В течение последнего десятилетия количество ежегодно выполняемых в Российской Федерации трансплантаций печени от посмертных доноров увеличилось более чем в три раза: со 139 операций в 2012 г. до 455 в 2021 г., что закономерно привело к расширению листов ожидания: с 488 до 2272 пациентов за тот же период времени [10]. Таким образом, задачи оценки пригодности и целесообразности трансплантации печени потенциального посмертного донора, выбора из листа ожидания пациента, для которого пересадка конкретного органа будет сопровождаться наилучшим соотношением риска и пользы, прогнозирования непосредственных исходов операций, быстрой диагностики начальной функции трансплантата приобретают все большую актуальность.

В течение последних 10–15 лет разработаны и активно используются в клинической практике индексы, расчет которых позволяет устанавливать индивидуальные предоперационные риски трансплантации печени:

- Donor Risk Index (DRI) [11],
- Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) [12],
- D-MELD [13],
- Balance of Risk (BAR) [14],
- Eurotransplant Donor Risk Index (ET-DRI) [15].

Также предложены модели, прогнозирующие непосредственные исходы трансплантаций с учетом данных о течении ближайшего (3–10 дней) посттрансплантационного периода:

- Model for Early Allograft Function Scoring (MEAF) [16],
- Liver Graft Assessment Following Transplantation risk score (L-GrAFT) [17],
- Early Allograft Failure Simplified Estimation score (EASE) [18],

– AST, Bilirubin & Coagulation factor (ABC) [19].

Широкое распространение в исследовательских работах получили, предложенные K. Olthoff et al. критерии ранней дисфункции пересаженной печени (Early Allograft Dysfunction, EAD) [20]. При разработке данных критериев в отличие от перечисленных выше прогностических моделей был использован принципиально иной методологический подход. Авторы пересмотрели определение ранней дисфункции пересаженной печени в эпоху использования шкалы MELD для аллокации донорских органов. В качестве комбинации переменных, составивших критерии, были отобраны ранее известные объективные посттрансплантационные параметры, отражающие основные компоненты дисфункции: цитолиз (АСТ), холестаз (общий билирубин) и коагулопатию (МНО). Новые граничные значения также не устанавливались. То есть при формулировке этих критериев не использовались методы статистического, например, регрессионного анализа. Результаты проведенного многоцентрового исследования показали, что развитие ранней дисфункции трансплантата (РДТ) сопряжено со статистически значимо повышенным риском утраты трансплантатов (относительный риск – ОР=7,4; 95% ДИ [3,4;16,3]; $p<0,0001$) и смерти реципиентов (ОР=10,7; 95% ДИ [3,6;31,9]; $p<0,0001$) через 6 месяцев после операции. Это определило целесообразность изучения применимости и прогностической значимости критериев EAD на собственной когорте реципиентов печени.

Несмотря на то что отечественные авторы при характеристике отдельных серий операций иногда приводят значения некоторых индексов (чаще всего – DRI и частота EAD), вопрос об их прогностической ценности и в целом адекватности использования не изучался.

Цель. Оценка применимости и точности существующих моделей, прогнозирующих риски раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора.

Материал и методы

Дизайн исследования

В одноцентровое ретроспективное исследование включена информация о 131 последовательно выполненной в период с мая 2012 г. по январь 2023 г. пересадке печени от посмертного донора. Сведения о характеристиках доноров, реципиентов, особенностях посттрансплантаци-

онного периода и исходах операций получены из локального регистра трансплантаций печени. В качестве конечной точки (исхода) рассматривали утрату трансплантата печени, датой исхода считали день наступления смертельного исхода или ретрансплантации.

Анализ разделен на две части: в первой рассматриваются предоперационные модели DRI, SOFT, D-MELD, BAR; во второй – послеоперационные MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC. В связи с тем, что критерии ранней дисфункции трансплантата (EAD) исходно были предложены в качестве «мягкой» конечной точки для клинических исследований их прогностическое значение анализируется отдельно. Расчет индекса ET-DRI [15] не проводился, так как данная модель учитывает уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) донора, и сведения об этом лабораторном параметре, не входящем в перечень рутинных обследований, имелись менее чем в половине наблюдений.

Если рассчитанные значения превышали граничные, то наблюдения относили к группе высокой вероятности неблагоприятного раннего исхода, если ниже, то риск ранней утраты трансплантата считали (условно) низким. Для этого были выбраны известные и (или) ранее использованные в подобных работах точки отсечения для каждой из моделей:

- DRI $\geq 1,8$ [11, 21],
- SOFT ≥ 16 [12, 22],
- D-MELD ≥ 1600 [13, 23],
- BAR ≥ 18 [14, 23, 24],
- MEAF > 8 [16, 24],
- L-GrAFT $> 1,3$ [17, 24],
- EASE > 0 [18, 24],
- ABC ≥ 2 [24].

Далее сопоставляли прогноз моделей с реально наступившими исходами. Наблюдения, для которых расчет того или иного индекса был невозможен из-за утраты трансплантата до окончания периода сбора необходимых данных, относили к третьей группе, которую обозначали "N/A".

Исследуемая (валидационная) когорта наблюдений

Период регистрации исходов ограничивали одним годом после трансплантации. К моменту анализа с даты выполнения 131 операции (100%) прошло более 3 месяцев, 126 операций (96%) – более 6 месяцев, 120 операций (92%) – один год и более. Количество утраченных и функциониру-

ющих трансплантатов для отдельных временных точек в течение первого года приведено на рис. 1.

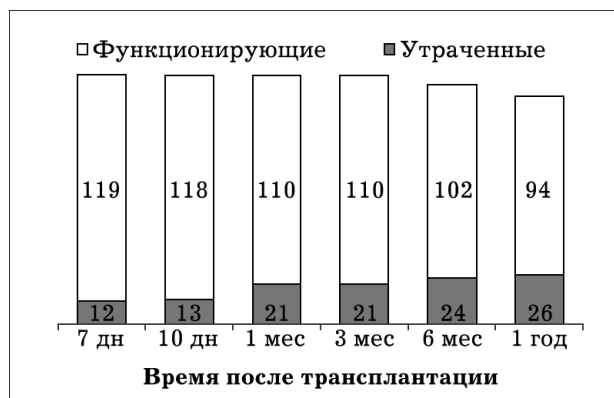


Рис. 1. Соотношение количества функционирующих и утраченных трансплантатов печени в зависимости от срока после операции

Fig. 1. The ratio of the number of functioning liver allografts to the number of the lost ones considering the period after surgery

Из 26 трансплантатов, утраченных за первый год после пересадки, 21 случай (81%) произошел в течение первого месяца. В связи с тем, что с 31-го по 90-й день ни одной потери зарегистрировано не было, то результаты всех расчетов, проведенных для срока в 1 месяц, будут аналогичны и для срока в 3 месяца.

Структура причин, приведших к утрате трансплантатов в течение первого месяца после операции, была в высокой степени гетерогенна. Тем не менее, все случаи возможно распределить на четыре группы:

1) *Первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ) (n=5)*. Во всех случаях наблюдалась типичная клиническая и лабораторная картина: критическая нестабильность гемодинамики после пуска кровотока, тяжелая коагулопатия, массивное диффузное кровотечение, анурия, лактат-ацидоз, гипогликемия, подъем уровня аминотрансфераз выше 3000 Ед/л. В 4 наблюдениях смертельный исход наступил на 1-е–3-и сутки после операции, в одном наблюдении на 3-й день выполнена успешная ретрансплантация.

2) *Ретрансплантация пациентам с высоким MELD (n=6)*. На фоне тяжелой дисфункции ранее пересаженной печени (от 27 до 40 баллов по шкале MELD) в 3 случаях, когда ретрансплантация выполнялась в ранние сроки после первичной операции, состояние пациентов дополнительно усугублялось недавно перенесенной хирургической травмой, острым почечным повреждением,

сопровождалось необходимостью в продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и вазопрессорной поддержке. У 3 пациентов, оперированных в отдаленные сроки, ретрансплантации были сопряжены с технически осложненной гепатэктомией, что приводило к значимому увеличению длительности операции и потребности в массивной трансфузии компонентов крови. Смертельные исходы в данной группе наступили на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности в интервале от 2 до 20 суток.

3) *Массивная интраоперационная кровопотеря (n=3)*. Все пациенты этой группы имели в анамнезе неоднократные хирургические вмешательства и, как следствие, – выраженный спаечный процесс в верхнем этаже брюшной полости (“frozen abdomen”), что в сочетании с портальной гипертензией и большим количеством венозных коллатералей крайне осложняло гепатэктомию. Реперфузия трансплантатов происходила в неоптимальных гемодинамических условиях. Два реципиента умерли через сутки после операции, клиническая картина соответствовала ПНФТ, однако именно «первичный» характер нефункционирования представлялся крайне маловероятным. У 3-го пациента неразрешившаяся дисфункция трансплантата осложнилась развитием сепсиса, смертельный исход наступил на 24-й день.

4) *Прогрессирующая полиорганная недостаточность и сепсис на фоне тяжелой дисфункции трансплантата (n=7)*. Несмотря на наличие у пациентов данной группы исходно тяжелой дисфункции трансплантатов, непосредственно печеночная недостаточность не носила жизнеугрожающего характера, однако определяла потребность в продленной ИВЛ и вазопрессорной поддержке, трансфузиях больших объемов свежезамороженной плазмы. Во всех наблюдениях отмечалось прогрессирующее острое почечное повреждение, часто требующее проведения сеансов вено-венозной гемодиализации. Универсальным осложнением была пневмония. Эскалация антимикробной терапии и регулярные санационные бронхоскопии были малоэффективны, что приводило к генерализации инфекционного процесса и усугублению полиорганной недостаточности, которая и становилась причиной смертельных исходов, наступивших в интервале от 7 до 30 дней после операции.

Статистическая обработка данных

Количественные переменные представляли в виде медианы, дополнительно указывая либо минимальное и максимальное значения, когда именно они представляли клиническую значимость либо интерквартильный размах. Для качественных признаков приводили абсолютные частоты и относительные частоты, выраженные в процентах. Определение значимости различий по количественным и качественным переменным в двух независимых выборках проводили с использованием непараметрического двустороннего критерия Манна–Уитни и двустороннего точного критерия Фишера соответственно. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Различия в выживаемости в двух независимых группах оценивали с помощью теста Log-rank и считали их статистически значимыми при $p < 0,050$.

Для оценки адекватности прогностических моделей рассчитывали их параметры: чувствительность, специфичность, F1-score и C-index. Для поиска новых оптимальных для анализируемой когорты наблюдений, точек отсечения проводили ROC-анализ с максимизацией по F1-score.

Расчеты проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США) и Jamovi версия 2.3.21.0 (Jamovi project, <https://www.jamovi.org>) с дополнительными модулями “Survival”, “meddecide” и “PPDA”.

Результаты

Характеристики валидационной когорты в целом, а также групп наблюдений, сформированных в зависимости от достижения конечной точки в течение месяца после трансплантации, приведены в табл. 1.

В группе реципиентов, утративших трансплантаты в раннем послеоперационном периоде, статистически значимо чаще выполнялись ретрансплантации, операции носили urgentный характер, а состояние пациентов перед операцией при оценке по шкалам MELD и MELD-Na было тяжелее. Характеристики доноров и трансплантатов были сопоставимы. Потребность в больших объемах гемотрансфузии, увеличение продолжительности операций, а также более частое развитие реперфузионного синдрома были ассоциированы с последующей утратой трансплантатов.

*Предоперационные модели
(DRI, SOFT, D-MELD, BAR)*

Значения параметров, необходимых для расчета предоперационных прогностических индексов, были доступны для всех наблюдений. За исключением DRI абсолютные величины рассчитанных значений статистически значимо отличались между группами (рис. 2).

При сравнении групп по частоте наблюдений, для которых рассчитанные индексы превышали

принятые граничные значения, наблюдалась та же картина: для всех моделей кроме DRI были установлены статистически значимые различия (табл. 2).

Анализ выживаемости трансплантатов в группах, сформированных в зависимости от значений предоперационных индексов, показал, что все рассмотренные модели, кроме DRI, могут использоваться для оценки риска утраты пересаженной печени в сроки до 12 месяцев (рис. 3).

Таблица 1. Характеристики валидационной когорты и групп наблюдений, сформированных в зависимости от исходов операций

Table 1. Characteristics of the validation cohort and the study groups formed with regard to surgery outcomes

Параметр	Все наблюдения (n=131)	Функционирующие трансплантаты (n=110)	Утрата трансплантата в течение первого месяца (n=21)	p
Характеристики реципиентов				
Возраст, лет	49 [40;57] (20–72)	51 [41;57] (24–72)	44 [40;52] (20–66)	0,194
Мужской пол, n (%)	86 (66)	69 (63)	17 (81)	0,135
Основные показания к операциям, n (%)				
Цирроз печени вирусной этиологии	38 (29)	34 (31)	4 (19)	0,431
Гепатоцеллюлярная карцинома	29 (22)	25 (23)	4 (19)	1,000
ПБХ / ПСХ	15 (12)	11 (10)	4 (19)	0,507
Ретрансплантация	12 (9)	6 (6)	6 (29)	0,004
Ургентная трансплантация, n (%)	7 (5)	2 (2)	5 (24)	0,001
MELD, баллы	14 [11;19] (6–46)	14 [11;18] (6–46)	17 [14;26] (7–40)	0,014
MELD-Na, баллы	17 [12;21] (6–46)	16 [11;20] (6–46)	19 [16;28] (7–40)	0,013
Характеристики доноров и трансплантатов				
Возраст, лет	48 [37;58] (18–67)	48 [37;58] (18–65)	47 [37;56] (20–67)	0,948
Мужской пол, n (%)	81 (61,8)	69 (62,7)	12 (57,1)	0,455
ОНМК – причина смерти донора, n (%)	104 (79,4)	86 (78,2)	18 (85,7)	0,564
Натрий, ммоль/л	148 [142;154] (124–178)	147 [142;154] (124–178)	152 [145;158] (136–163)	0,156
АСТ, Ед/л	31 [20;55] (7–426)	31 [20;47] (7–200)	47 [25;68] (18–426)	0,061
АЛТ, Ед/л	27 [18;40] (6–278)	27 [18;40] (6–183)	35 [19;64] (11–278)	0,329
Длительность ИВЛ, сут	2 [1;3] (1–9)	2 [1;3] (1–9)	2 [2;3] (1–6)	0,905
Холодовая ишемия, ч	8,5 [7,1;10,0] (1,9–15,0)	8,3 [7,1;9,7] (1,9–13,5)	9,0 [7,5;11,0] (3,0–15,0)	0,115
Особенности операций				
Продолжительность вмешательства, ч	7,5 [6,5;8,0] (3,0–16,5)	7,0 [6,5;8,0] (3,0–12,5)	8,0 [7,0;9,9] (4,0–16,5)	0,033
Тепловая ишемия, мин	45 [38;50] (14–70)	45 [38;50] (14–70)	45 [33;48] (22–57)	0,531
Гемотрансфузия, мл	1180 [720;1830] (0–11644)	1017 [685;1581] (0–5500)	2460 [1190;3471] (300–11644)	< 0,001
Реперфузионный синдром*, n (%)	19 (15)	11 (10)	8 (38)	0,003

Примечания: * – падение среднего артериального давления более чем на 30% ниже базального уровня, превышающего по длительности одну минуту и развивающегося в течение первых 5 минут после реперфузии трансплантата печени; АЛТ – аламино-транфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПБХ – первичный билиарный холангит; ПСХ – первичный склерозирующий холангит

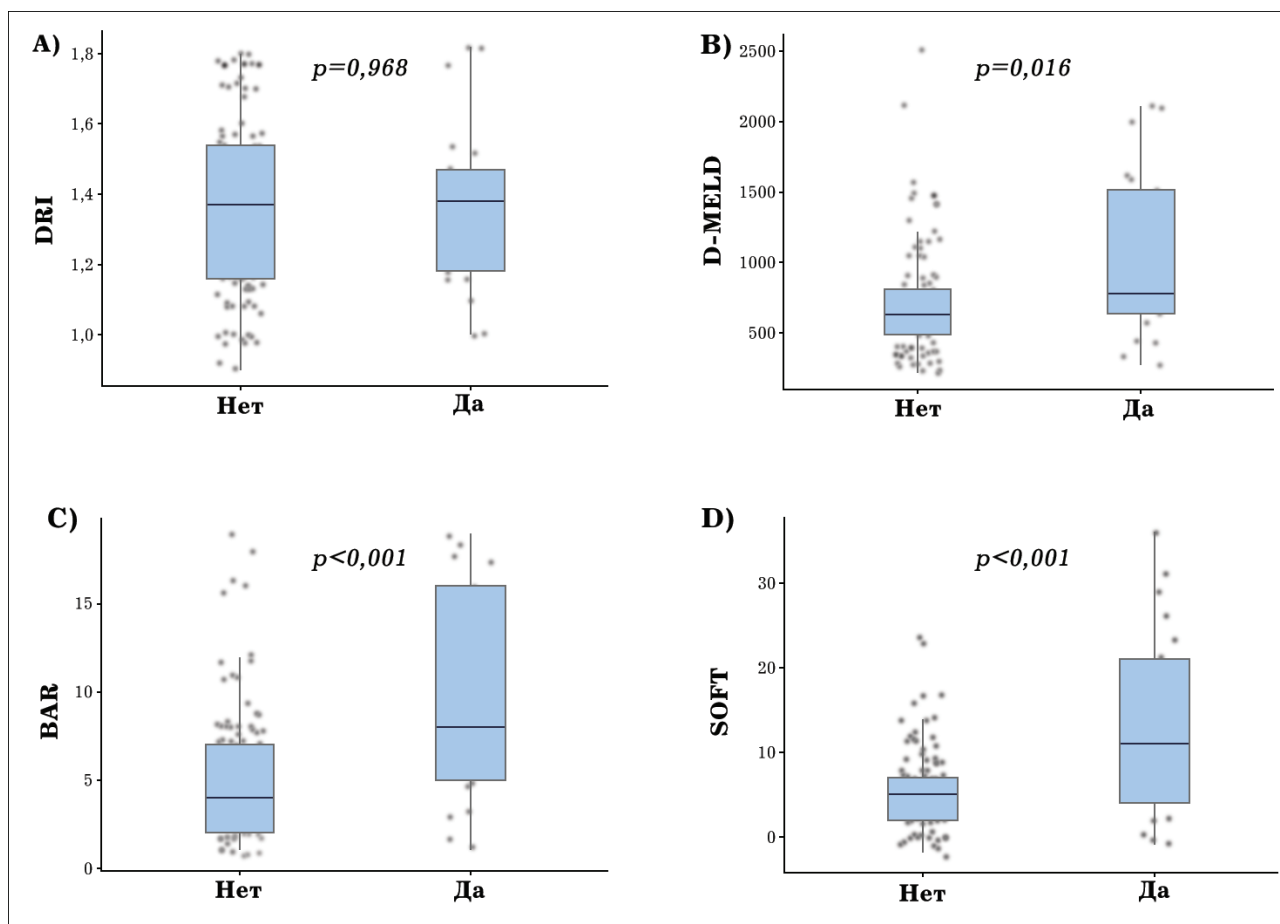


Рис. 2. Значения предоперационных индексов (А) DRI, (В) D-MELD, (С) BAR и (D) SOFT, рассчитанные в зависимости от исхода пересадки печени: «Нет» – трансплантат функционирует более 1 месяца, «Да» – трансплантат утрачен в течение первого месяца

Fig. 2. The values of preoperative indices: (A) DRI, (B) D-MELD, (C) BAR, and (D) SOFT calculated with regard to the liver transplantation outcome: "No" denotes the graft functioning for more than 1 month, "Yes" denotes the graft lost within the first month

Таблица 2. Частота превышения пороговых значений DRI, D-MELD, BAR и SOFT в зависимости от 30-дневного исхода пересадки печени

Table 2. The frequency of exceeding the DRI, D-MELD, BAR and SOFT cut-off values with regard to the 30-day outcome of liver transplant

Параметр	Все наблюдения (n=131)	Функционирующие трансплантаты (n=110)	Утрата трансплантата в течение первого месяца (n=21)	p
DRI $\geq 1,80$, n (%)	4 (3,1)	2 (1,8)	2 (9,5)	0,120
D-MELD ≥ 1600 , n (%)	6 (4,6)	2 (1,8)	4 (19,0)	0,006
BAR ≥ 18 , n (%)	5 (3,8)	2 (1,8)	3 (14,3)	0,029
SOFT ≥ 16 , n (%)	12 (9,2)	5 (4,5)	7 (33,3)	< 0,001

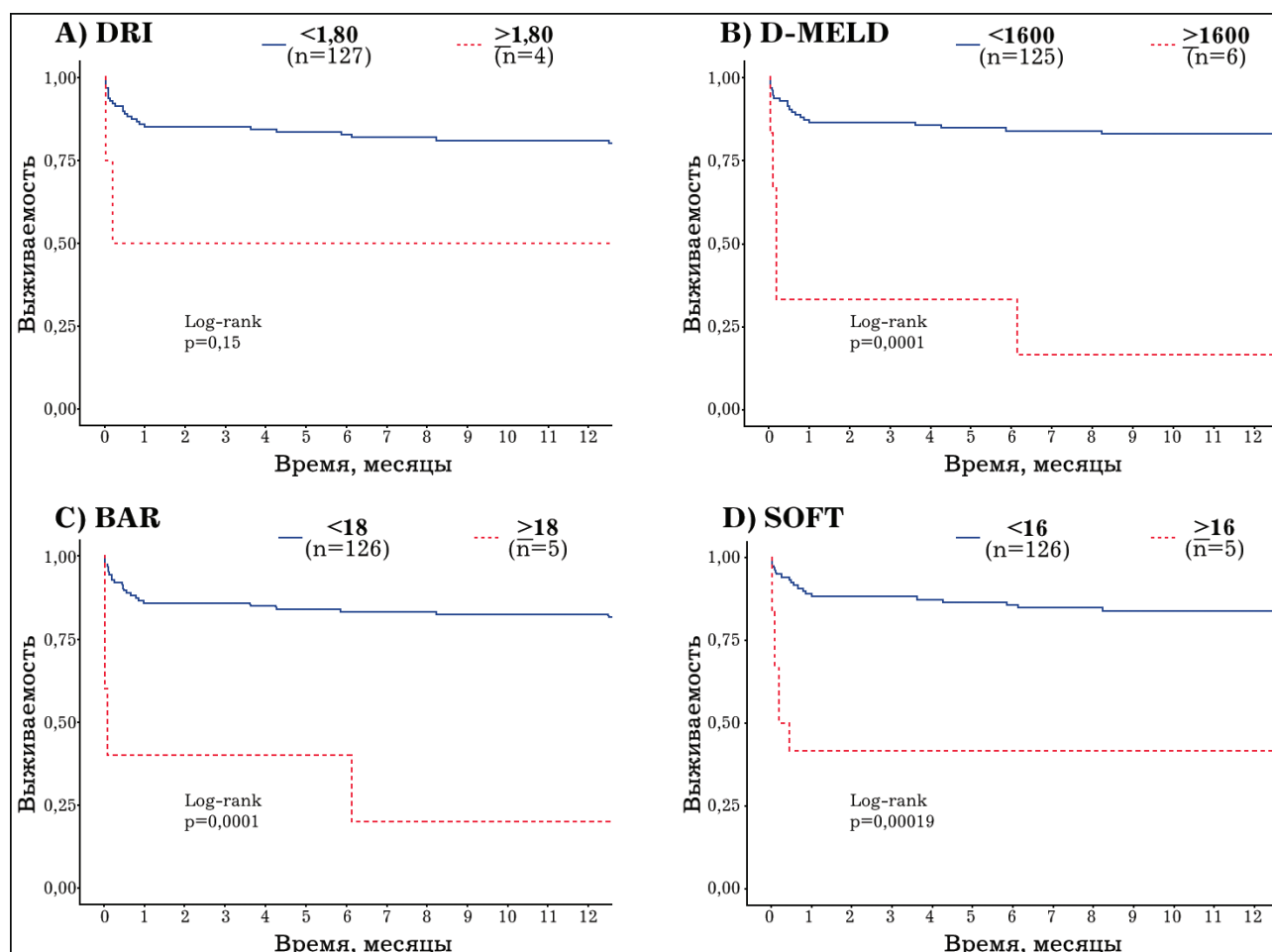


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов печени в зависимости от значений (А) DRI, (В) D-MELD, (С) BAR и (D) SOFT. Синие сплошные кривые – ниже граничного значения, красные пунктирные кривые – выше граничного значения
Fig. 3. Liver graft survival as a function of (A) DRI, (B) D-MELD, (C) BAR and (D) SOFT values. Blue solid curves mean "below the cut-off value"; red dotted curves mean "above the cut-off value"

Послеоперационные модели (MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC)

Для расчета послеоперационных прогностических индексов требуются результаты лабораторных тестов, выполненных не ранее 24 часов после завершения операции до 3-х (MEAF), 7-х (L-GrAFT, ABC) или 10-х (EASE) суток. Это ограничивает применимость данных моделей в случае потери трансплантата ранее указанных сроков. Так, значения MEAF и L-GrAFT не удалось рассчитать для 7, ABC – для 12, а EASE – для 14 наблюдений.

Значения всех послеоперационных индексов в группе пациентов, утративших трансплантаты в раннем послеоперационном периоде, оказались статистически значимо выше, чем в наблюдени-

ях, где пересаженная печень функционировала один месяц и более (рис. 4).

При анализе частоты превышения установленных граничных значений в зависимости от достижения конечной точки в отличие от трех других, модель EASE не продемонстрировала статистически значимых различий (табл. 3).

Различия в расчетной выживаемости трансплантатов при разделении на группы в зависимости от достижения граничных значений для всех послеоперационных моделей оказались статистически значимыми (рис. 5). При этом ожидаемо наихудшие показатели были в группе наблюдений, где невозможно было рассчитать значения индексов (N/A).

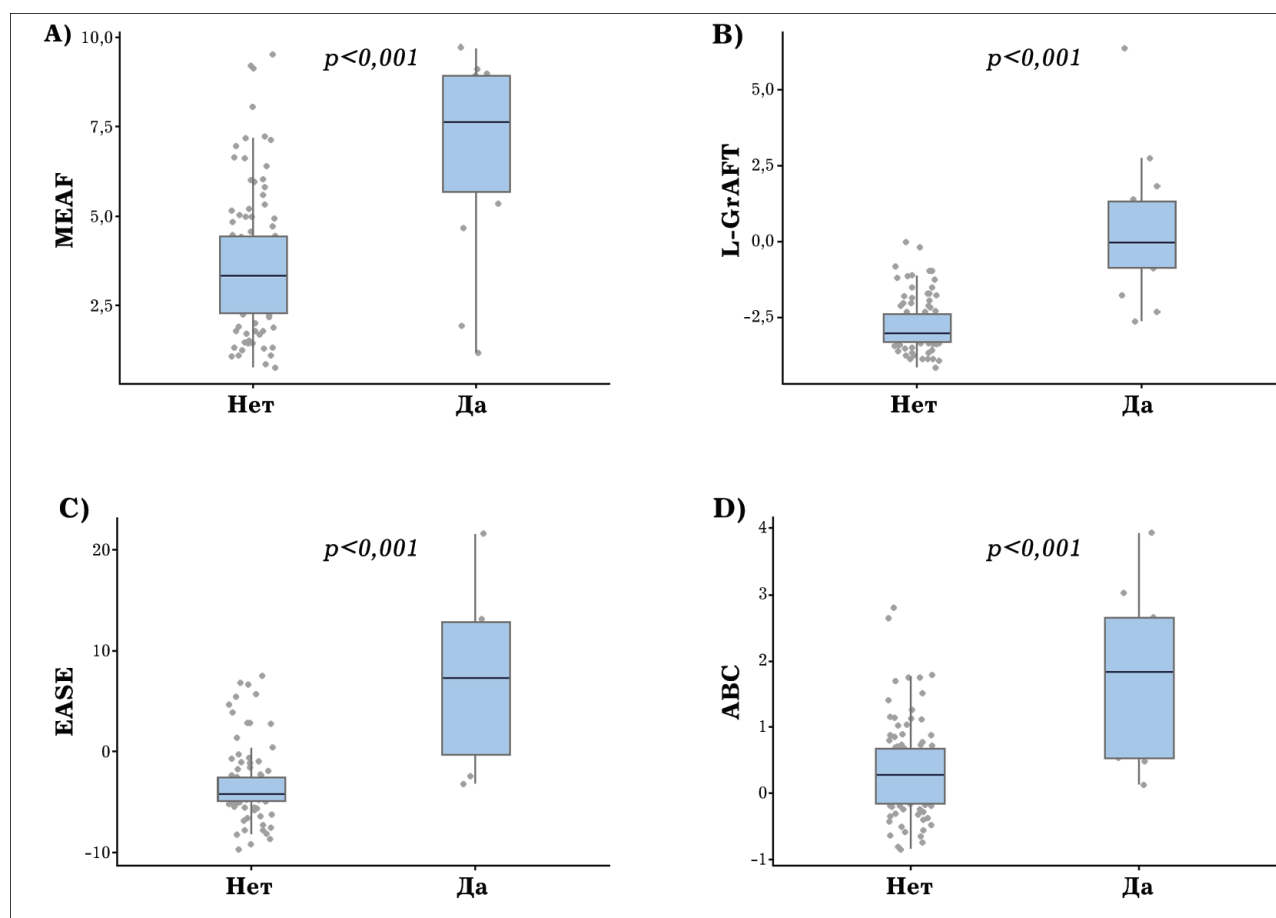


Рис. 4. Значения послеоперационных индексов (А) MEAF, (В) L-GrAFT, (С) EASE и (D) ABC, рассчитанные в зависимости от исхода пересадки печени: «Нет» – трансплантат функционирует более 1 месяца, «Да» – трансплантат утрачен в течение первого месяца

Fig. 4. The values of postoperative indices: (A) MEAF, (B) L-GrAFT, (C) EASE, and (D) ABC calculated with regard to the liver transplantation outcome: "No" denotes the graft functioning for more than 1 month, "Yes" denotes the graft lost within the first month

Таблица 3. Частота превышения пороговых значений MEAF, L-GrAFT, EASE и ABC в зависимости от исхода пересадки печени

Table 3. The frequency of exceeding the MEAF, L-GrAFT, EASE and ABC cut-off values with regard to the outcome of liver transplantation

Параметр	Все наблюдения (n=131)	Функционирующие трансплантаты (n=110)	Утрата трансплантата в течение первого месяца (n=21)	p
MEAF > 8, n (%)	15 (11,5)	7 (6,4)	6 (28,6)	0,007
EASE > 0, n (%)	17 (13,0)	12 (10,9)	5 (23,8)	0,149
L-GrAFT > 1,3, n (%)	4 (3,1)	0 (0,0)	4 (19,0)	<0,001
ABC ≥ 2, n (%)	6 (4,6)	2 (1,8)	4 (19,0)	0,006

Прогностическое значение ранней дисфункции трансплантата, установленной на основании критериев Olthoff et al. (EAD)

РДТ была диагностирована у 38 реципиентов (29,0%): в группе ранних утрат трансплантатов

в 90,5% случаев (19/21), при функционировании органа более месяца – в 17,3% наблюдений (19/110). Относительный риск утраты трансплантата в течение первого месяца при развитии РДТ составил 5,2 (95% ДИ [3,4;8,1]; $p < 0,0001$).

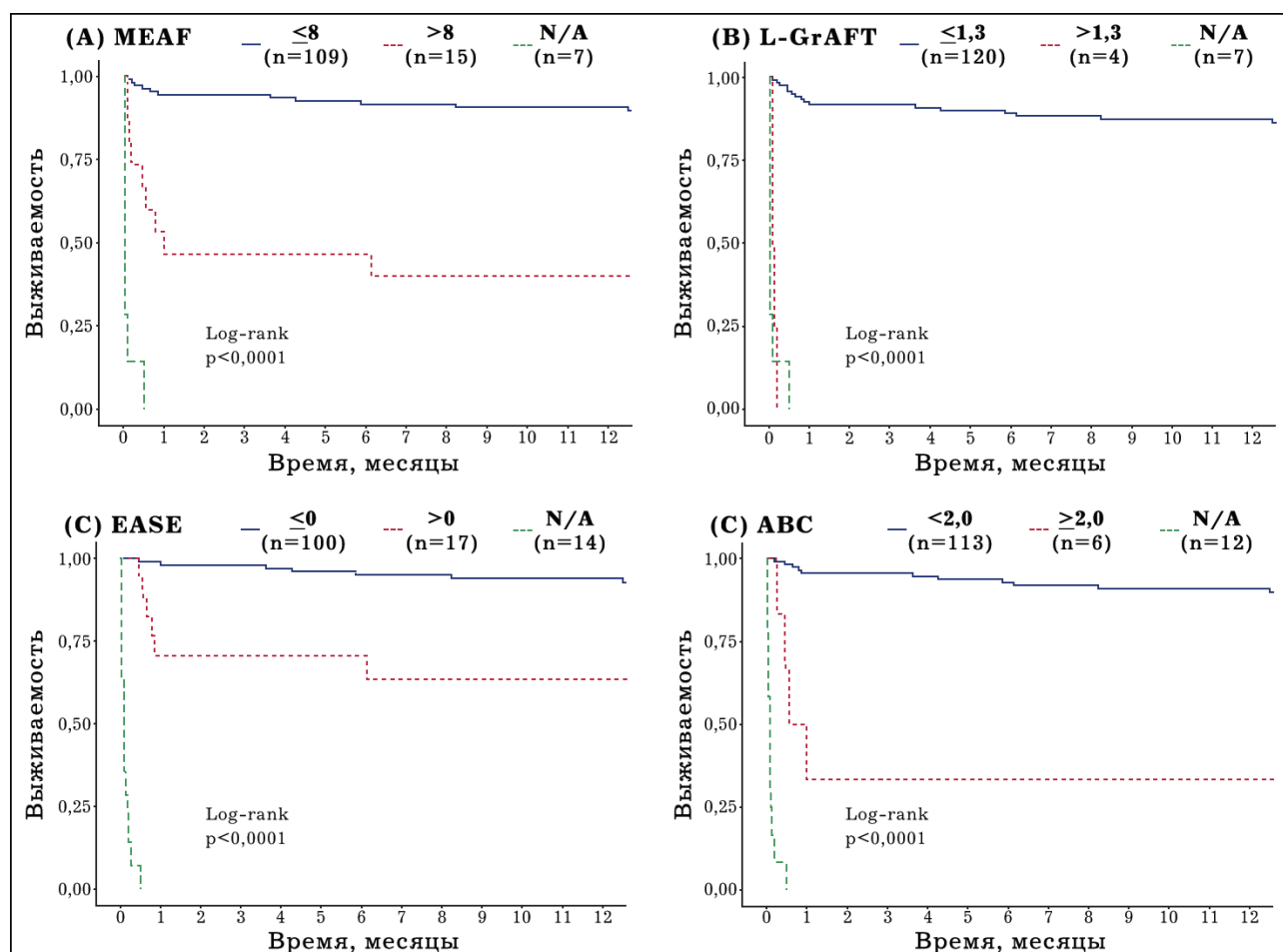


Рис. 5. Выживаемость трансплантатов печени в зависимости от значений (А) MEAF, (В) L-GrAFT, (С) EASE и (D) ABC. Синие сплошные кривые – ниже граничного значения, красные пунктирные кривые – выше граничного значения, зеленые пунктирные кривые – наблюдения, для которых невозможен расчет прогностических индексов

Fig. 5. Liver allograft survival as a function of (A) MEAF, (B) L-GrAFT, (C) EASE and (D) ABC values. Blue solid curves mean "below the cut-off value"; red dotted curves mean "above the cut-off value"; green dotted curves denote the cases for which predictive indices cannot be calculated

Выживаемость трансплантатов в зависимости от развития РДТ представлена на рис. 6.

Сравнительный анализ применимости и прогностической ценности предоперационных, послеоперационных моделей и критериев EAD

Данные, необходимые для расчета значений предоперационных моделей, имелись во всех случаях. Доли наблюдений, для которых был возможен расчет послеоперационных индексов, представлены на рис. 7А (для всей когорты) и на рис. 7В (отдельно для группы ранних утрат трансплантатов).

Проверку на соответствие критериям EAD было возможно провести во всех наблюдениях. При этом для 12 реципиентов (9% от всей когорты и 57% от наблюдений группы ранней утра-

ты трансплантатов) учитывался только уровень АСТ/АЛТ.

Несмотря на то что в модели L-GrAFT используются результаты лабораторных анализов в интервале от 1 до 7 послеоперационного дня, благодаря возможности провести расчет по неполным данным применимость этого индекса была аналогична модели MEAF, для использования которой требуется только трехдневный период наблюдения.

Оценка риска по моделям ABC и EASE была невозможна для 12 и 14 реципиентов соответственно: все пациенты, кроме одного, утратили трансплантаты до 10-го дня после пересадки, в одном наблюдении отсутствовали необходимые

данные для проведения расчета, этот реципиент скончался на 14-й послеоперационный день.

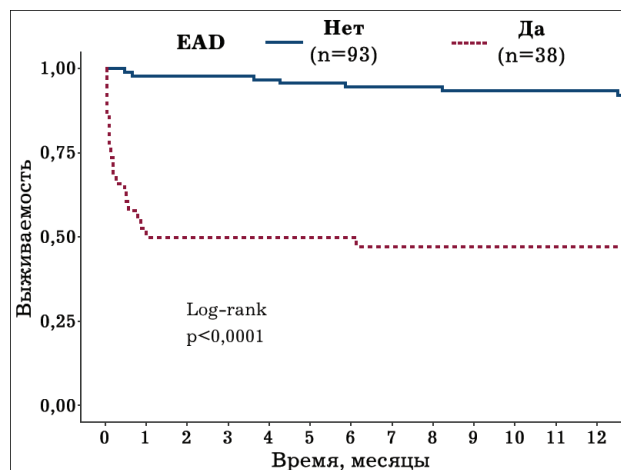


Рис. 6. Выживаемость трансплантатов печени в зависимости от соответствия критериям EAD. Синие сплошные кривые – не соответствуют, красные пунктирные кривые – соответствуют

Fig. 6. Liver allograft survival as a function of meeting the EAD criteria. Blue solid curves denote those not meeting the early allograft dysfunction criteria, red dotted curves denote those meeting them

Таким образом, для всей когорты наблюдений индексы MEAF и L-GrAFT были применимы для 96% случаев, ABC – для 91%, EASE – для 89%. Для группы, где потери трансплантатов наступили в течение первого месяца: MEAF и L-GrAFT – для 67%, ABC – для 43%, EASE – для 33%.

Результаты расчетов метрик, оценивающих прогностическую значимость моделей и критериев, приведены в табл. 4.

Чувствительность всех предоперационных моделей для сроков 1, 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации не превысила 33%, показатель F1-score был менее 0,5, а C-index находился в интервале от 0,53 до 0,64. Полученные значения метрик свидетельствуют о низкой прогностической ценности рассмотренных моделей.

Сопоставимые значения чувствительности, специфичности, F1 были получены и для послеоперационных моделей, если анализировались все наблюдения. Исключение из расчетов утрат трансплантатов, произошедших ранее 3 суток (для MEAF), ранее 7 суток (для L-GrAFT и ABC) и ранее 10 суток (для EASE) сопровождалось повышением чувствительности и F1 – значения приведены в круглых скобках в табл. 4. При условии, что утрата трансплантата не произошла до окончания периода сбора данных, точность

прогноза можно считать удовлетворительной для всех послеоперационных моделей.

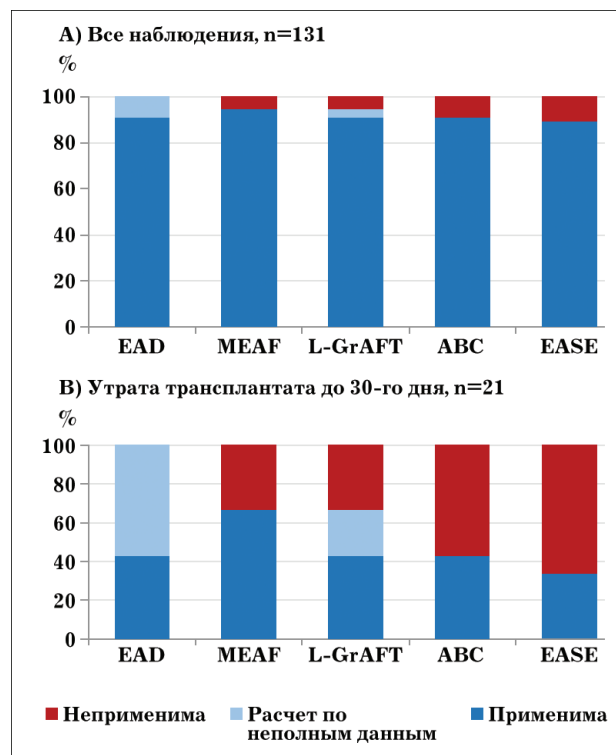


Рис. 7. Применимость послеоперационных прогностических моделей и критериев EAD (А) для всей когорты наблюдений, (В) при утрате трансплантата в течение первых 30 дней

Fig. 7 Applicability of postoperative prognostic models and EAD criteria: (A) to the entire study cohort; (B) for graft loss cases within the first 30 days

Прогностическая значимость развития ранней дисфункции трансплантата печени, соответствующей критериям К.М. Olthoff et al., оказалась существенно выше по сравнению с другими послеоперационными моделями.

Для достижения максимально возможной локальной прогностической значимости моделей дополнительно был проведен поиск новых граничных значений – ROC-анализ с максимизацией по F1-score. Получены следующие значения: $DRI \geq 1,16$, $SOFT \geq 11$, $D-MELD \geq 1424$, $BAR \geq 14$, $MEAF \geq 6,7$, $L-GrAFT \geq -0,87$, $EASE \geq 7$, $ABC \geq 1,83$. Значимое улучшение метрик было получено для SOFT, BAR, MEAF и L-GrAFT (табл. 5).

Таблица 4. Чувствительность, специфичность, F1-score, C-index предоперационных (DRI, SOFT, D-MELD, BAR), послеоперационных (MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC) моделей и критериев EAD для прогнозирования утраты трансплантата печени на сроках 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции

Table 4. Sensitivity, specificity, F1-score, C-index of preoperative (DRI, SOFT, D-MELD, BAR), postoperative (MEAF, L-GrAFT, EASE, ABC) models and early allograft dysfunction criteria for predicting liver allograft loss at timepoints of 1, 3, 6 and 12 months after surgery

	DRI	SOFT	D-MELD	BAR	EAD	MEAF	L-GrAFT	EASE	ABC
Граничное значение	≥1,80	≥16	≥1600	≥18		>8	>1,3	>0	≥2
1 (3) месяца									
Чувст. / Спец., %	10/98	33/96	19/98	14/98	91/83	38 (57)/94	19 (29)/100	24 (71)/89	19 (44)/98
F1-score	0,16	0,42	0,30	0,23	0,64	0,44 (0,55)	0,32 (0,44)	0,26 (0,42)	0,29 (0,53)
C-index	0,54	0,64	0,58	0,57	0,84	0,74	0,65	0,80	0,71
6 месяцев									
Чувст. / Спец., %	8/98	29/95	17/98	13/98	79/82	33 (47)/93	17 (24)/100	21 (50)/90	17 (33)/98
F1-score	0,14	0,39	0,27	0,21	0,62	0,41 (0,50)	0,29 (0,38)	0,26 (0,40)	0,27 (0,44)
C-index	0,53	0,62	0,57	0,56	0,79	0,69	0,62	0,70	0,65
12 месяцев									
Чувст. / Спец., %	8/99	27/95	19/99	15/99	77/84	35 (47)/94	15 (21)/100	23 (50)/90	15 (29)/98
F1-score	0,14	0,37	0,31	0,26	0,66	0,44 (0,53)	0,27 (0,35)	0,29 (0,44)	0,25 (0,40)
C-index	0,53	0,61	0,58	0,57	0,79	0,70	0,61	0,70	0,63

Примечание: В круглых скобках указаны значения чувствительности, специфичности и C-index без учета наблюдений, для которых расчет прогностического индекса был невозможен

Таблица 5. Чувствительность, специфичность F1-score, C-index предоперационных (SOFT, BAR), послеоперационных (MEAF, L-GrAFT) моделей для прогнозирования утраты трансплантата печени на сроках 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции при использовании новых граничных значений

Table 5. Sensitivity, specificity, F1-score, C-index of preoperative (SOFT, BAR), and postoperative (MEAF, L-GrAFT) models for predicting liver allograft loss at timepoints of 1, 3, 6, and 12 months after surgery using new cut-off values

	SOFT	BAR	MEAF	L-GrAFT
Граничное значение	≥11	≥14	≥6,7	≥-0,87
1 (3) месяца				
Чувст./Спец., %	52/86	38/96	48 (71)/93	52 (79)/97
F1-score	0,46	0,47	0,51 (0,63)	0,63 (0,79)
C-index	0,69	0,66	0,81	0,87
6 месяцев				
Чувст./Спец., %	46/86	33/95	42 (59)/92	46 (65)/97
F1-score	0,45	0,43	0,48 (0,57)	0,58 (0,71)
C-index	0,65	0,64	0,75	0,80
1 год				
Чувст./Спец., %	46/86	35/96	42 (58)/93	42 (58)/97
F1-score	0,47	0,46	0,50 (0,60)	0,55 (0,67)
C-index	0,65	0,64	0,74	0,77

Таким образом, наилучшей из предоперационных моделей стала SOFT с подобранной точкой отсечения 11 баллов, а среди послеоперационных – L-GrAFT с граничным значением (-0,87). Сравнимую прогностическую ценность продемонстрировали критерии EAD, преимуществом которых является возможность установки диагноза дисфункции до окончания 7-дневного периода наблюдения уже к исходу первых послеоперационных суток на основании уровня аминотрансфераз.

Обсуждение

Использование прогностических моделей при трансплантации органов, в частности печени, преследует две практические цели:

1) выбор из листа ожидания пациента, которому пересадка конкретного донорского органа принесет наибольшую пользу по сравнению с другими кандидатами;

2) пред- и послеоперационная идентификация пациентов, имеющих повышенный риск неблагоприятного исхода трансплантации и нуждающихся в изменении стандартной тактики лечения и наблюдения.

При трансплантации печени существуют два объективных условно непреодолимых обстоятельства, которые определяют первоначальный выбор пациентов для пересадки: несовместимость групп крови донора и кандидата на трансплантацию и антропометрическое несоответствие (превышение) размера донорской печени размеру верхнего этажа брюшной полости. После исключения таких ситуаций выбор пациента осуществляется с учетом индивидуальных рисков смертельного исхода в случае невыполнения операции и в случае использования органа имеющегося актуального или эффективного посмертного донора. Временная глубина оценки этих рисков не превышает один год и, как правило, составляет 1–3 месяца. Операция считается целесообразной при условии, что ее выполнение, по крайней мере, не ухудшит прогноз пациента.

Прогнозирование клинических исходов является нетривиальной мультипараметрической задачей, решение которой лежит в плоскости сопоставления характеристик кандидатов на трансплантацию и донора с ретроспективной когортой наблюдений с известными характеристиками и исходами. Технически это может быть реализовано с помощью различных статистических методов, алгоритмов машинного обучения, искусственных нейронных сетей.

Наиболее распространенной и валидированной на большом количестве наблюдений моделью, прогнозирующей вероятность смертельного исхода пациентов с циррозом печени, является MELD [25], а также ее более поздние модификации – MELD-Na [26] и MELD 3.0 [27]. Во многих странах, в том числе в России, MELD является ключевым показателем определения приоритетности выполнения пересадки печени. Тяжесть состояния пациента перед трансплантацией будет оказывать непосредственное влияние и на ее исход. Не меньший, а во многих случаях существенно больший вклад, будут вносить параметры донорского органа, что также должно учитываться при прогнозировании результата пересадки.

Часто суждение о пригодности органа для трансплантации производится изолированно без учета данных о кандидатах на трансплантацию. Такой подход приемлем и направлен на исключение случаев, когда при выполнении операции, независимо от характеристик реципиента, неблагоприятный исход неизбежен или наступит с очень высокой вероятностью. Тем не менее, для

органов, признанных пригодными для пересадки, сохраняется ненулевая вероятность нефункционирования или первичной (связанной с параметрами донорами) тяжелой дисфункции. Попытка градировать эту вероятность привела к появлению категорий: «идеальный донор», «стандартный донор», «субоптимальный донор», «донор с расширенными критериями», «маргинальный донор» и т.п. Перечень параметров и их граничные значения, используемые для категоризации, часто выбираются эмпирически или основаны на недостаточных по мощности статистических расчетах.

Концепция Donor Risk Index (DRI), предложенная S. Feng et al. [11] в 2006 г. для оценки вероятности неблагоприятного исхода пересадки печени на основе донорских характеристик, позволила перейти от учета отдельных факторов к количественной оценке риска, который определяется различными их комбинациями. Авторы подчеркивают, что, в конечном счете, решение пойти на риск трансплантации или продолжить ожидание остается за врачами и их пациентами, а DRI является инструментом, позволяющим принять это решение рационально.

Модели SOFT [12], D-MELD [13] и BAR [14] комбинируют в себе как факторы риска кандидатов на трансплантацию, так и факторы донорского органа и, в целом, имеют схожую прогностическую ценность. Важно отметить, что все они были разработаны на данных о трансплантациях печени, выполненных в США и аккумулированных UNOS: SOFT (01.02.2002–01.08.2006; n=21 673), D-MELD (01.01.2003–31.12.2006; n=17 942), BAR (27.12.1987–30.09.2010; n=37 255). Вероятно, именно это обстоятельство может оказывать влияние на точность прогнозирования при использовании этих моделей в других регионах и странах, реализуясь в виде «эффекта страны», аналогичного по сути известному «эффекту центра» [28, 29].

Оценка прогностической ценности предоперационных моделей на собственной когорте наблюдений, в том числе после поиска новых граничных значений, показала, что наилучшей точности можно ожидать при использовании SOFT (C-index 0,69; F1 score 0,46; граничное значение ≥ 11 баллов) и BAR (C-index 0,66; F1 score 0,47; граничное значение ≥ 14 баллов) (рис. 8).

Актуальность прогнозирования исхода трансплантации сохраняется и после окончания операции. Особенности интраоперационного периода,

события ближайших послеоперационных часов и дней могут радикально менять изначальные представления о риске неблагоприятного исхода. Это определяет тактику интенсивной терапии, последующего лечения и наблюдения, а также принятие своевременного решения о ретрансплантации, если иные возможности сохранения жизни реципиента исчерпаны.

Ключевое значение при определении прогноза имеют не абсолютные величины каких-либо параметров в отдельный момент, а их динамика или максимальное значение в течение определенного интервала времени. Рассмотренные нами модели требуют периода наблюдения и сбора данных от 3 суток (MEAF [16]) до 10 дней (EASE [18]) после трансплантации. С одной стороны, увеличение этого срока способствует уточнению прогноза, а с другой ограничивает применимость модели из-за невозможности получить оценку в ситуациях, когда патофизиологические процессы протекают настолько быстро, что приводят к потере трансплантата или смертельному исходу в ближайшие дни после операции. Этот недостаток ярко демонстрируют наши собственные данные. В 21 случае ранней утраты трансплантатов, произошедших в течение первого месяца после операции, хотя бы один из прогностических индексов мог быть рассчитан только для 2/3 наблюдений.

В этой связи следует отдельно выделить индекс L-GrAFT [17]. Несмотря на то что для его расчета требуются данные о ежедневных значениях АСТ, общего билирубина, МНО и количестве тромбоцитов в течение первой послеоперационной недели, модель сконструирована таким образом, что предварительный результат может быть получен уже на 2-е сутки, а дальнейшее внесение данных будет уточнять прогноз.

Это касается и критериев EAD [20]: для установления факта дисфункции требуется соблюдение, по крайней мере, одного из трех условий: уровень АСТ/АЛТ более 2000 Ед/л в интервале от 1-го до 7-го дня, общий билирубин выше 10 мг/дл (171 мкмоль/л) на 7-й день, МНО $\geq 1,6$ – на 7-й день. Таким образом, уровень аминотрансфераз, превышающий граничное значение уже через сутки после трансплантации, позволяет установить диагноз РДТ.

Отметим, что именно критерии EAD, которые по своей сути не являются и не разрабатывались как прогностическая модель, в рассмотренной когорте наблюдений точнее всего оценивали риск потери трансплантата на различных сро-

ках, вплоть до 1 года после операции. Схожую прогностическую ценность продемонстрировала модель L-GrAFT при использовании установленного локально граничного значения (-0,87) (рис. 8).

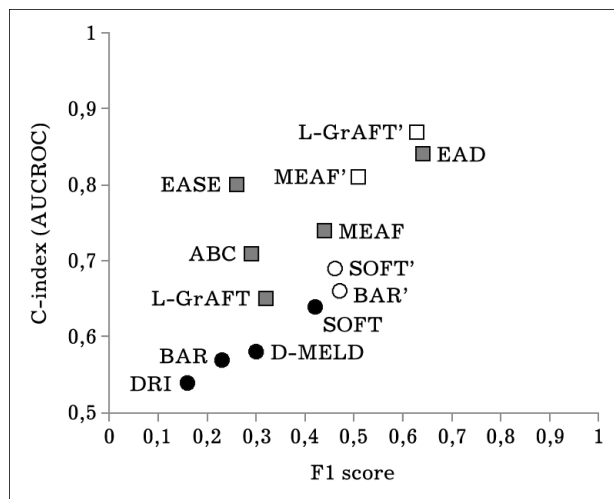


Рис. 8. Значения F1 score и C-index для предоперационных (круглые маркеры) и послеоперационных (квадратные маркеры) моделей при использовании известных (черные маркеры) и самостоятельно установленных локальных (белые маркеры) граничных значений при прогнозировании утраты трансплантата в первые 1 (3) месяца после пересадки печени

Fig. 8. F1-score and C-index values for preoperative (round markers) and postoperative (square markers) models using known (black markers) and self-established local (white markers) cut-off values when predicting a graft loss in the first 1(3) month(s) after liver transplantation

Проведенный анализ применимости и прогностической ценности наиболее распространенных моделей для оценки рисков раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени является наиболее подробным из когда-либо проводившихся в России. Полученные результаты соответствуют аналогичным по дизайну зарубежным исследованиям [21–24, 30–32].

Важно отметить, что проблема прогнозирования осложнений и исходов пациентов, нуждающихся в пересадке, и реципиентов печени актуальна и находится в фокусе внимания отечественных центров трансплантации, что подтверждается темами публикаций и диссертационных исследований.

В работе И.В. Погребниченко (2014) были предложены клинко-морфологические критерии пригодности печени посмертного донора для трансплантации, определен вклад факторов донора в развитие ранней дисфункции трансплантата [33]. В.А. Гуляевым (2016) разработа-

на система оценки качества донорской печени, предназначенная для прогнозирования ее функции после трансплантации, сокращения частоты немотивированных отказов от пересадки и улучшения клинических результатов при использовании трансплантатов неоптимального качества [34]. К.К. Губаревым (2022) уточнены критерии пригодности и риски трансплантации печени с учетом прогнозируемой длительности и варианта транспортировки донорского органа [35]. М.Г. Мининой и соавт. (2022) изучена девятилетняя эволюция характеристик эффективных доноров печени, определены перспективы дальнейшего расширения критериев пригодности печени для трансплантации [36].

Также изучалась роль факторов кандидатов на трансплантацию и реципиентов печени, определяющих прогноз. В.Л. Коробка и соавт. исследовали информативность индексов MELD, Child-Turcotte-Pugh и Charlson для оценки функции печени и прогноза ухудшения состояния пациентов, находящихся в листе ожидания [37], установили предикторы и критерии исключения при рекомпенсации печеночной недостаточности [38], а также предложили собственную прогностическую модель оценки риска смертельного исхода в период ожидания операции и на ее основе – критерии выбора кандидата для трансплантации [39].

Валидация критериев EAD, а также определение роли факторов донора, реципиента, особенностей операции на начальную функцию трансплантатов и отдаленный прогноз впервые в России проведены Я.Г. Мойсюком и соавт. [40]. С.И. Зубенко и соавт. [41], выполнив многофакторный анализ, получили интересные, но в то же время дискуссионные данные, согласно которым креатинин плазмы посмертного донора является единственным фактором, статистически значимо влияющим на исход пересадки печени. В той же работе было показано отсутствие влияния DRI на исходы операций, что согласуется с нашими результатами.

Несмотря на возможное повышение точности вновь создаваемых прогностических моделей на основе алгоритмов глубокого машинного обучения [41], не менее перспективным подходом представляется поиск дополнительных, объективных методов оценки состояния донорских органов. М.С. Новрузбеков и соавт. [42] предложили «Способ отбора донорского органа для трансплантации печени», основанный на оценке клиренса индоцианина зеленого у доноров со смертью мозга. О.Н. Резник и соавт. [43] в экспе-

рименте на изолированной печени лабораторной свиньи и А.Е. Скворцов и соавт. [44] на непригодной для клинической трансплантации печени человека провели испытания образцов первого отечественного аппарата для нормотермической перфузии. Д.А. Гранов и соавт. [45] предложили «Способ прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции трансплантата трупной печени», основанный на измерении соотношений концентраций калия и глюкозы в оттекающем из донорской печени физиологическом растворе, использованном для его отмывки от консервирующего состава. Для прогнозирования и немедленной диагностики РДТ нашей группой в 2018–2022 гг. проведены и продолжаются исследования по мониторингу параметров внутритканевого метаболизма глюкозы в печени посмертного донора на этапе консервации и после трансплантации с использованием технологии микродиализа [46].

Заключение

Анализ применимости и точности распространенных моделей для оценки риска раннего неблагоприятного исхода трансплантации печени от посмертного донора продемонстрировал их относительно невысокую значимость. Это ставит вопрос об адекватности их рутинного использования в клинической практике и одновременно определяет актуальность разработки новых моделей на основе современных алгоритмов машинного обучения. Оптимальным форматом подобной работы представляется многоцентровое исследование. Поиск новых объективных предикторов плохой начальной функции трансплантатов, в том числе печени, является перспективным научно-клиническим направлением в области донорства и пересадки органов.

Выводы

1. Наиболее распространенные предоперационные модели для оценки риска неблагоприятного исхода трансплантации печени посмертного донора обладают относительно невысокой прогностической значимостью: DRI (F1-score: 0,16; C-index: 0,54), SOFT (F1-score: 0,42; C-index: 0,64), D-MELD (F1-score: 0,30; C-index: 0,58), BAR (F1-score: 0,23; C-index: 0,57).

2. Использование послеоперационных прогностических моделей предполагает сбор данных о реципиенте в течение первых 3–10 дней после трансплантации. Это существенно ограничивает

их применимость, особенно в группе пациентов, где неблагоприятный исход наступил в течение ближайших дней.

3. Для некоторых моделей локальное повышение точности прогнозирования может быть достигнуто путем поиска новых граничных значений. Например, переход от отсечки 1,30 к (-0,87) при расчете L-GrAFT сопровождался увеличением F1-score с 0,32 до 0,63, а C-index с 0,65 до 0,87. Такая «настройка» помимо уверенного владения навыками статистического анализа требует наличия максимально полного набора данных как минимум о нескольких десятках ранее выполненных трансплантаций.

4. Критерии ранней дисфункции трансплантата, предложенные и валидированные К.М. Olthoff et al., продемонстрировали одновременно высокую применимость (100%) и точность (F1-score:

0,64; C-index: 0,84) для послеоперационного прогнозирования риска ранней утраты трансплантата печени.

5. Ежегодно увеличивающееся количество пересадок печени, выполняемых в России, определяет возрастающее внимание центров трансплантации к проблеме прогнозирования исходов операций, высокую актуальность, а главное – возможность создания новых моделей на основе собственных данных. Оптимальным форматом такой будущей работы следует считать многоцентровое исследование.

6. Разработка новых объективных методов прогнозирования и диагностики начальной функции донорской печени и других органов сложна, требует значительных материальных ресурсов и временных затрат, однако наиболее перспективна в плане ожидаемых результатов.

Список литературы

- Ivanics T, Wallace D, Abreu P, Claassen MPAW, Callaghan C, Cowling T, et al. Survival after liver transplantation: an international comparison between the United States and the United Kingdom in the years 2008–2016. *Transplantation*. 2022;106(7):1390–1400. PMID: 34753895 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003978>
- Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293–1317. PMID: 30259574 <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
- Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int*. 2014;34(9):1298–313. PMID: 24703371 <https://doi.org/10.1111/liv.12553>
- Ohe H, Hoshino J, Ozawa M. Factors affecting outcomes of liver transplantation: an analysis of OPTN/UNOS database. *Clin Transpl*. 2011;39–53. PMID: 22755400
- Haddad L, Cassenote AJ, Andraus W, de Martino RB, Ortega NR, Abe JM, et al. Factors associated with mortality and graft failure in liver transplants: a hierarchical approach. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134874. PMID: 26274497 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134874>
- Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW. Primary nonfunction (PNF) in the MELD era: an SRTR database analysis. *Am J Transplant*. 2007;7(4):1003–1009. PMID: 17286618 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01702.x>
- Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E. Organ donation in the US and Europe: the supply vs demand imbalance. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35(2):100585. PMID: 33071161 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100585>
- Neuberger J. Liver allocation. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(2):170–179. PMID: 29125260 <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02452-7>
- Lee E, Johnston CJC, Oniscu GC. *The trials and tribulations of liver allocation*. *Transpl Int*. 2020;33(11):1343–1352. PMID: 32722866 <https://doi.org/10.1111/tri.13710>
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(3):8–31. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>
- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–90. PMID: 16539636 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x>
- Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2537–2546. PMID: 18945283 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x>

6143.2008.02400.x

13. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant.* 2009;9(2):318–326. PMID: 19120079 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02491.x>

14. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhon MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254(5):745–753. PMID: 22042468 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182365081>

15. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2789–2796. PMID: 22823098 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04195.x>

16. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl.* 2015;21(1):38–46. PMID: 25204890 <https://doi.org/10.1002/lt.23990>

17. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Dumronggittigule W, Xia V, Kaldas FM, et al. Evaluation of early allograft function using the liver graft assessment following transplantation risk score model. *JAMA Surg.* 2018;153(5):436–444. PMID: 29261831 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.5040>

18. Avolio AW, Franco A, Schlegel A, Lai Q, Meli S, Burra P, et al. Development and validation of a comprehensive model to estimate early allograft failure among patients requiring early liver retransplant. *JAMA Surg.* 2020;155(12):e204095. PMID: 33112390 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4095>

19. Rhu J, Kim JM, Kim K, Yoo H, Choi GS, Joh JW. Prediction model for early graft failure after liver transplantation using aspartate aminotransferase, total bilirubin and coagulation factor. *Sci Rep.* 2021;11(1):12909. PMID: 34145352 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92298-6>

20. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant

recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16(8):943–949. PMID: 20677285 <https://doi.org/10.1002/lt.22091>

21. Lozanovski VJ, Probst P, Arefidoust A, Ramouz A, Aminizadeh E, Nikdad M, et al. Prognostic role of the Donor Risk Index, the Eurotransplant Donor Risk Index, and the Balance of Risk score on graft loss after liver transplantation. *Transpl Int.* 2021;34(5):778–800. PMID: 33728724 <https://doi.org/10.1111/tri.13861>

22. Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant.* 2013;27(4):627–632. PMID: 23808891 <https://doi.org/10.1111/ctr.12181>

23. Schlegel A, Linecker M, Kron P, Györi G, De Oliveira ML, Müllhaupt B, et al. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):1050–1063. PMID: 27676319 <https://doi.org/10.1111/ajt.14065>

24. Moosburner S, Wiering L, Roschke NN, Winter A, Demir M, Gaßner JMGV, et al. Validation of risk scores for allograft failure after liver transplantation in Germany: a retrospective cohort analysis. *Hepatol Commun.* 2023;7(1):e0012. PMID: 36633496 <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000012>

25. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464–470. PMID: 11172350 <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>

26. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1652–1660. PMID: 16697729 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>

27. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: the model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology.* 2021;161(6):1887–1895.e4. PMID: 34481845 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.050>

28. Asrani SK, Kim WR, Edwards EB, Larson JJ, Thabut G, Kremers WK, et al. Impact of the center on graft failure

after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(9):957–964. PMID: 23784730 <https://doi.org/10.1002/lt.23685>

29. Blok JJ, de Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP, et al. The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. *Transpl Int.* 2018;31(6):610–619. PMID: 29406577 <https://doi.org/10.1111/tri.13129>

30. Torterolli F, Watanabe RK, Tabushi FI, Peixoto IL, Nassif PAN, Tefilli NL, et al. BAR, SOFT and DRI post-hepatic transplantation: what is the best for survival analysis? *Arq Bras Cir Dig.* 2021;34(1):e1576. PMID: 34133523 <https://doi.org/10.1590/0102-672020210001e1576>

31. Blok JJ, Putter H, Metselaar HJ, Porte RJ, Gonella F, de Jonge J, et al. Identification and validation of the predictive capacity of risk factors and models in liver transplantation over time. *Transplant Direct.* 2018;4(9):e382. PMID: 30234151 <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000822>

32. Chen S, Wang T, Luo T, He S, Huang C, Jia Z, et al. Prediction of graft survival post-liver transplantation by L-GrAFT risk score model, EASE score, MEAF scoring, and EAD. *Front Surg.* 2021;8:753056. PMID: 34869560 <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.753056>

33. Погребниченко И.В. Эффективное использование печени мультиоргано-го донора для трансплантации: автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва; 2014. URL: https://www.transpl.ru/images/cms/data/pdf/avtoreferat_k_diss_pogrebnychenko_v_pechat.pdf [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

34. Гуляев В.А. Повышение эффективности трансплантации печени путем совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата: автореферат дисс. д-ра мед. наук. Москва; 2016. URL: https://med.ru/sites/default/files/docs/Avtoref_Guliaev.pdf [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

35. Губарев К.К. Оптимизация межрегиональной и межведомственной системы координации посмертного донорства органов и тканей человека: автореферат дисс. д-ра мед. наук. Москва; 2022. URL: <https://sklif.mos.ru/upload/iblock/7f9/x5xai2cmzsi40912nno2woymig9sf01t.pdf> [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

36. Минина М.Г., Воронов Д.В., Тенчурина Э.А. Эволюция донорства печени в Москве. *Вестник трансплантологии и*

искусственных органов. 2022;24(3):102–110. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-102-110>

37. Коробка В.Л., Пак Е.С., Шаповалов А.М., Кострыкин М.Ю., Ткачев А.В. Оценка четырехлетнего ведения листа ожидания трансплантации печени Ростовской области: перспективы снижения смертности в листе. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):32–39. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3-32-39>

38. Коробка В.Л., Пасечников В.Д., Пак Е.С., Кострыкин М.Ю., Ткачев А.В., Балин Н.И. и др. Выбывание из листа ожидания кандидатов на трансплантацию печени (делистинг) вследствие рекомпенсации хронических заболеваний печени – характеристика пациентов и предикторы делистинга в проспективном исследовании. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(4):26–35. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-26-35>

39. Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Пак Е.С., Даблиз Р.О., Шаповалов А.М. Прогноз смерти больных терминальным циррозом печени: новая модель оценки тяжести заболевания. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;2(18):21–27. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27>

40. Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Сушков А.И., Мойсюк Л.Я., Малиновская Ю.О., Бельских Л.В. Ранняя дисфункция трансплантата печени: факторы риска, клиническое течение и исходы. *Трансплантология*. 2016;(2):16–28.

41. Ferrarese A, Sartori G, Orrù G, Frigo AC, Pelizzaro F, Burra P, et al. Machine learning in liver transplantation: a tool for some unsolved questions? *Transpl Int*. 2021;34(3):398–411. PMID: 33428298 <https://doi.org/10.1111/tri.13818>

42. Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Магомедов К.М. Патент № 2652065 С1 РФ. Способ отбора донорского органа для трансплантации печени. № 2017141179. Заявлено 27.11.2017; опубликовано 24.04.2018. Бюллетень № 12. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37366995_36132028.PDF [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

43. Резник О.Н., Скворцов А.Е., Лопота А.В., Грязнов Н.А., Харламов В.В., Киреева Г.С. Перфузионный комплекс для восстановления и поддержания жизнеспособности донорской печени ex vivo: первое экспериментальное исследование. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;19(1):35–40. [https://doi.org/10.15825/1995-1191-](https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-35-40)

2017-1-35-40

44. Скворцов А.Е., Кутенков А.А., Резник О.Н. Аппаратно-перфузионное «оживление» изолированной донорской печени ex vivo. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;19(S):83–84. URL: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/1220/992> [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

45. Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Боровик В.В., Тилеубергенов И.И., Белов А.Д., Жуйков В.Н. и др. Патент № 2765462 С1 РФ. Способ прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции трансплантата трупной печени. № 2021117157. Заявлено 11.06.2021; опубликовано 31.01.2022. Бюллетень № 4. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_47993013_39892098.PDF [Дата обращения 22 марта 2023 г.].

46. Сушков А.И., Восканян С.Э., Рудakov В.С., Попов М.В., Губарев К.К., Светлакова Д.С. и др. Мониторинг параметров внутритканевого метаболизма глюкозы как дополнительный метод объективной оценки донорской печени, прогнозирования и немедленной диагностики ранней дисфункции трансплантата. *Современные технологии в медицине*. 2022;14(3):28–41. PMID: 37064804 <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.04>

References

- Ivanics T, Wallace D, Abreu P, Claassen MPAW, Callaghan C, Cowling T, et al. Survival after liver transplantation: an international comparison between the United States and the United Kingdom in the years 2008–2016. *Transplantation*. 2022;106(7):1390–1400. PMID: 34753895 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003978>
- Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293–1317. PMID: 30259574 <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
- Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int*. 2014;34(9):1298–313. PMID: 24703371 <https://doi.org/10.1111/liv.12553>
- Ohe H, Hoshino J, Ozawa M. Factors affecting outcomes of liver transplantation: an analysis of OPTN/UNOS database. *Clin Transpl*. 2011;39–53. PMID: 22755400
- Haddad L, Cassenote AJ, Andraus W, de Martino RB, Ortega NR, Abe JM, et al. Factors associated with mortality and graft failure in liver transplants: a hierarchical approach. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134874. PMID: 26274497 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134874>
- Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW. Primary nonfunction (PNF) in the MELD era: an SRTR database analysis. *Am J Transplant*. 2007;7(4):1003–1009. PMID: 17286618 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01702.x>
- Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E. Organ donation in the US and Europe: the supply vs demand imbalance. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35(2):100585. PMID: 33071161 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100585>
- Neuberger J. Liver allocation. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(2):170–179. PMID: 29125260 <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02452-7>
- Lee E, Johnston CJC, Oniscu GC. The trials and tribulations of liver allocation. *Transpl Int*. 2020;33(11):1343–1352. PMID: 32722866 <https://doi.org/10.1111/tri.13710>
- Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(3):8–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>
- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–790. PMID: 16539636 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x>
- Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2537–2546. PMID: 18945283 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x>
- Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009;9(2):318–326. PMID: 19120079 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02491.x>
- Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhon MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg*. 2011;254(5):745–753. PMID: 22042468 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182365081>
- Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2789–2796. PMID: 22823098 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04195.x>
- Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl*. 2015;21(1):38–46. PMID: 25204890 <https://doi.org/10.1002/lt.23990>
- Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Dumronggittigule W, Xia V, Kaldas FM, et al. Evaluation of early allograft function using the liver graft assessment following transplantation risk score model. *JAMA Surg*. 2018;153(5):436–444. PMID: 29261831 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.5040>
- Avolio AW, Franco A, Schlegel A, Lai Q, Meli S, Burra P, et al. Development and validation of a comprehensive model to estimate early allograft failure among patients requiring early liver retransplant. *JAMA Surg*. 2020;155(12):e204095. PMID: 33112390 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4095>
- Rhu J, Kim JM, Kim K, Yoo H, Choi GS, Joh JW. Prediction model for early graft failure after liver transplantation using aspartate aminotransferase, total bilirubin and coagulation factor. *Sci Rep*. 2021;11(1):12909. PMID: 34145352 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92298-6>
- Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16(8):943–949. PMID: 20677285 <https://doi.org/10.1002/lt.22091>
- Lozanovski VJ, Probst P, Arefidoust A, Ramouz A, Aminizadeh E, Nikdad M, et al. Prognostic role of the Donor Risk Index, the Eurotransplant Donor Risk Index, and the Balance of Risk score on graft loss after liver transplantation. *Transpl Int*. 2021;34(5):778–800. PMID: 33728724 <https://doi.org/10.1111/tri.13861>
- Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant*. 2013;27(4):627–632. PMID: 23808891 <https://doi.org/10.1111/ctr.12181>
- Schlegel A, Linecker M, Kron P, Györi G, De Oliveira ML, Müllhaupt B, et al. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):1050–1063. PMID: 27676319 <https://doi.org/10.1111/ajt.14065>
- Moosburner S, Wiering L, Roschke NN, Winter A, Demir M, Gafner JMGV, et al. Validation of risk scores for allograft failure after liver transplantation in Germany: a retrospective cohort analysis. *Hepatol Commun*.

- 2023;7(1):e0012. PMID: 36633496 <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000012>
25. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–470. PMID: 11172350 <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>
26. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1652–1660. PMID: 16697729 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>
27. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: the model for end-stage liver disease updated for the modern era. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1887–1895.e4. PMID: 34481845 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.050>
28. Asrani SK, Kim WR, Edwards EB, Larson JJ, Thabut G, Kremers WK, et al. Impact of the center on graft failure after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(9):957–964. PMID: 23784730 <https://doi.org/10.1002/lt.23685>
29. Blok JJ, de Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP, et al. The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. *Transpl Int*. 2018;31(6):610–619. PMID: 29406577 <https://doi.org/10.1111/tri.13129>
30. Torterolli F, Watanabe RK, Tabushi FI, Peixoto IL, Nassif PAN, Tefilli NL, et al. BAR, SOFT and DRI post-hepatic transplantation: what is the best for survival analysis? *Arq Bras Cir Dig*. 2021;34(1):e1576. PMID: 34133523 <https://doi.org/10.1590/0102-672020210001e1576>
31. Blok JJ, Putter H, Metselaar HJ, Porte RJ, Gonella F, de Jonge J, et al. Identification and validation of the predictive capacity of risk factors and models in liver transplantation over time. *Transplant Direct*. 2018;4(9):e382. PMID: 30234151 <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000822>
32. Chen S, Wang T, Luo T, He S, Huang C, Jia Z et al. Prediction of graft survival post-liver transplantation by L-GrAFT risk score model, EASE score, MEAF scoring, and EAD. *Front Surg*. 2021;8:753056. PMID: 34869560 <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.753056>
33. Pogrebnichenko IV. *Effektivnoe ispol'zovanie pecheni mul'tiorgannogo donora dlya transplantatsii*: Cand. med. sci. diss. Synopsis. Moscow; 2014. Available at: https://www.transpl.ru/images/cms/data/pdf/avtoreferat_k_diss_pogrebnichenko_v_pechat.pdf [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
34. Gulyaev VA. *Povyshenie effektivnosti transplantatsii pecheni putem sovershenstvovaniya tekhnologii iz'yatiya i podgotovki transplantata*: Dr. med. sci. diss. Synopsis. Moscow; 2016. Available at: https://med.ru/sites/default/files/docs/Avtoref_Guliaev.pdf [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
35. Gubarev KK. *Optimizatsiya mezhregional'noy i mezhdvornostvennoy sistemy koordinatsii posmertnogo donorstva organov i tkaney cheloveka*: Dr. med. sci. diss. Synopsis. Moscow; 2022. Available at: <https://sklif.mos.ru/upload/iblock/7f9/x5xai2cmzsi40912n-no2woymig9sf01t.pdf> [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
36. Minina MG, Voronov DV, TENCHURINA EA. Evolution of liver donation in Moscow. Movement towards expanded donor selection criteria. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(3):102–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-102-110>
37. Korobka VL, Pak ES, Shapovalov AM, Kostykin MU, Tkachev AV. Analysis of four-year management of the waiting list for liver transplantation in Rostov region: prospects for reducing mortality of candidates listed for liver transplantation. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):32–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3-32-39>
38. Korobka VL, Pasechnikov VD, Pak ES, Kostykin MY, Tkachev AV, Balin NI, et al. Delisting of liver transplant candidates following recompensation of chronic liver diseases – patient characteristics and predictors of delisting: a prospective study. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2019;21(4):26–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-26-35>
39. Korobka VL, Kostykin MYu, Pak ES, Dabliz RO, Shapovalov AM. Predicting death in patients with end-stage liver disease: a new model for assessing disease severity. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;(2):21–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27>
40. Moysyuk YG, Poptsov VN, Sushkov AI, Moysyuk LY, Malinovskaya YuO, Belskikh LV. Early liver allograft dysfunction: risk factors, clinical course and outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2016;(2):16–28. (In Russ.).
41. Ferrarese A, Sartori G, Orrù G, Frigo AC, Pelizzaro F, Burra P, et al. Machine learning in liver transplantation: a tool for some unsolved questions? *Transpl Int*. 2021;34(3):398–411. PMID: 33428298 <https://doi.org/10.1111/tri.13818>
42. Novruzbekov MS, Olisov OD, Magomedov KM. Patent № 2652065 C1 Russian Federation. *Sposob otbora donorskogo organa dlya transplantatsii pecheni*. № 2017141179. Stated November 27, 2017; published April 24, 2018. Bull. № 12. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_37366995_36132028.PDF [Accessed March 22, 2023].
43. Reznik ON, Skvortsov AE, Lopota AV, Gryaznov NA, Kharlamov VV, Kireeva GS. Perfusion device for liver preservation ex vivo before transplantation: first experimental study. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2017;19(1):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-35-40>
44. Skvortsov AE, Kutenkov AA, Reznik ON. Apparatno-perfuzionnoye «ozhivleniye» izolirovannoy donorskoy pecheni ex vivo. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;19(S):83–84. Available at: <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/1220/992> [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
45. Granov DA, Zherebtsov FK, Borovik VV, Tileubergenov II, Belov AD, Zhuykov VN, et al. Patent № 2765462 C1 RF. *Sposob prognozirovaniya riska vozniknoveniya ranney disfunktsii transplantata trupnoy pecheni*. № 2021117157. Stated June 11, 2021; published January 31, 2022. Bull. № 4. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_47993013_39892098.PDF 992 [Accessed March 22, 2023]. (In Russ.).
46. Sushkov AI, Voskanyan SE, Rudakov VS, Popov MV, Gubarev KK, Svetlakov DS, et al. Interstitial glucose metabolism monitoring as an additional method for objective assessment of donor liver, prediction and immediate diagnosis of early graft dysfunction. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2022;14(3):28–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.04>

Информация об авторах

Александр Игоревич Сушков	канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-1561-6268 , sushkov.transpl@gmail.com 35% – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи к публикации
Максим Васильевич Попов	канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий, врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-6558-7143 15% – сбор и анализ данных, подготовка рукописи к публикации
Владимир Сергеевич Рудаков	канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-3171-6621 5% – сбор и анализ данных
Дарья Сергеевна Светлакова	младший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-2274-6204 3% – сбор и анализ данных
Антон Николаевич Пашков	врач-хирург Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 3% – сбор данных
Анна Сергеевна Лукьянчикова	лаборант лаборатории новых хирургических технологий, врач-ординатор Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 3% – сбор данных
Марлен Муктаржан	врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0003-4967-1588 3% – сбор данных
Константин Константинович Губарев	д-р мед. наук, заведующий хирургическим отделением координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-9006-163X 3% – сбор и анализ данных
Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 5% – сбор и анализ данных
Алексей Игоревич Артемьев	канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-1784-5945 5% – сбор и анализ данных
Сергей Эдуардович Восканян	чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 20% – разработка концепции исследования, анализ данных, окончательное утверждение рукописи для публикации

Information about the authors

Alexander I. Sushkov	Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1561-6268 , sushkov.transpl@gmail.com 35%, development of the study concept and design, data collection and analysis, preparation of the manuscript for publication
Maxim V. Popov	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of New Surgical Technologies; Surgeon, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-6558-7143 15%, data collection and analysis, preparation of the manuscript for publication
Vladimir S. Rudakov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-3171-6621 5%, data collection and analysis
Daria S. Svetlakova	Junior Researcher, Laboratory of New Surgical Technologies; Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-2274-6204 3%, data collection and analysis
Anton N. Pashkov	Surgeon, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency 3%, data collection
Anna S. Lukianchikova	Laboratory Assistant, Laboratory of New Surgical Technologies; Resident, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency 3%, data collection
Marlen Muktarzhan	Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-4967-1588 3%, data collection
Konstantin K. Gubarev	Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-9006-163X 3%, data collection and analysis
Vladimir E. Syutkin	Dr. Sci. (Med.), Professor of the Surgery Department with the Courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 5%, data collection and analysis
Alexey I. Artemyev	Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 2, Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1784-5945 5%, data collection and analysis
Sergey E. Voskanyan	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care – Head of Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 20%, development of the study concept, data analysis, final approval of the manuscript for publication

Статья поступила в редакцию 27.04.2023;
одобрена после рецензирования 15.05.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on April 27, 2023;
approved after reviewing May 15, 2023;
accepted for publication June 28, 2023

Успешная трансплантация печени от донора с окклюзионным тромбозом воротной вены

М.С. Новрузбеков^{1,2}, О.Д. Олисов^{✉1,2}, В.А. Гуляев¹, К.Н. Луцык¹, Б.И. Яремин^{1,2},
Б.И. Казымов¹, К.М. Магомедов¹, А.Р. Ахмедов¹, К.Ф. Алекберов¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Олег Даниелович Олисов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник
отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; доцент кафедры
трансплантологии и искусственных органов РНИМУ им. Н.И. Пирогова, OlisovOD@sklif.mos.ru

Аннотация

Введение. Дефицит донорских органов был и остается базовой проблемой современной клинической трансплантологии и расширение органного пула за счет трансплантатов от маргинальных доноров стало одним из ее решений. В этой связи каждое решение относительно использования для трансплантации «нестандартного» или «неидеального» органа должно быть тщательно взвешенным и обоснованным.

Цель. Демонстрация успешной трансплантации печени от донора со смертью мозга и окклюзионным тромбозом венозного спланхического бассейна.

Описание. У донора 34 лет без серьезной сопутствующей патологии в процессе изъятия печени диагностирован тотальный портальный тромбоз. После холодовой перфузии произведена тромбэктомия из воротной вены. На этапе “back-table” выполнена дополнительная перфузия через воротную вену, по результатам которой подтверждена проходимость портальной системы. Донорская печень трансплантирована реципиенту 34 лет, послеоперационный период без особенностей, пациент выписан на 17-е сутки после трансплантации.

Выводы. Тромбоз воротной вены у донора печени является редким, но, тем не менее, встречающимся явлением. Положительное решение о трансплантации печени, изъятной у донора с тромбозом воротной вены должно базироваться на подтвержденной проходимости портальной системы. Дефицит донорских органов диктует необходимость расширять критерии посмертного органного донорства, однако каждое такое решение должно приниматься с учетом индивидуальных характеристик пары «донор-реципиент».

Ключевые слова: трансплантация печени, тромбоз воротной вены, маргинальные органы, расширенные критерии

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Яремин Б.И., Казымов Б.И. и др. Успешная трансплантация печени от донора с окклюзионным тромбозом воротной вены. *Трансплантология*. 2023;15(3):334–340. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-334-340>

Successful liver transplantation from a donor with occlusive portal vein thrombosis

M.S. Novruzbekov^{1,2}, O.D. Olisov^{✉1,2}, V.A. Gulyaev¹, K.N. Lutsyk¹, B.I. Yaremin^{1,2},
B.I. Kazymov¹, K.M. Magomedov¹, A.R. Akhmedov¹, K.F. Alekberov¹

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² Department of Transplantology and Artificial Organs,
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia

✉Corresponding author: Oleg D. Olisov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, OlisovOD@sklif.mos.ru

Abstract

Introduction. The shortage of donor organs has been and remains the basic problem of clinical transplantation and the expansion of the organ pool by using marginal donor organs has become one of its solutions. In this regard, every decision to use a "non-standard" or "non ideal" organ for transplantation should be made carefully.

Aim. Demonstration of successful liver transplantation from a donor with brain death and occlusive thrombosis of the splanchnic venous system.

Description. A 34-year-old donor without serious concomitant pathology was diagnosed with total portal thrombosis during liver procurement. After cold aortic perfusion, a thrombectomy from the portal vein was performed. At the "back-table" stage, an additional perfusion was made through the portal vein, the results of which confirmed the patency of the portal system. The liver graft was transplanted to a 33-year-old recipient; the postoperative period was uneventful, the patient was discharged on the 17-th postoperative day.

Conclusions. Portal vein thrombosis in a donor liver is rare. A positive decision on liver transplantation from a donor with portal vein thrombosis should be based on the confirmed patency of the portal system. It is desirable that these data be supplemented by a histological examination of the donor liver. The donor organs shortage needs to expand the criteria for post-mortem organ donation. However, every decision should be made in the light of individual characteristics of the donor-recipient pair.

Keywords: liver transplantation, portal vein thrombosis, marginal graft, expanded criteria

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Novruzbekov MS, Olisov OD, Gulyaev VA, Lutsyk KN, Yaremin BI, Kazymov BI, et al. Successful liver transplantation from a donor with occlusive portal vein thrombosis. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):334–340. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-334-340>

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза

ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Введение

Дефицит донорских органов был и остается базовой проблемой современной клинической трансплантологии и расширение органного пула за счет «маргинальных органов» стало одним из ее решений [1]. Использование «маргинальных» донорских органов – всегда дилемма, так как с одной стороны это существенный риск первичной дисфункции трансплантата, с другой – риск ошибочной выбраковки состоятельного в функциональном отношении органа, что в свою очередь

есть не что иное, как упущенная возможность спасти человеческую жизнь [2]. В этой связи, каждое решение относительно использования для трансплантации «нестандартного» или «не идеального» органа должно быть тщательно взвешенным и обоснованным [3].

Цель. Демонстрация успешной трансплантации печени от донора со смертью мозга и окклюзионным тромбозом венозного спланхнического бассейна.

Клиническое наблюдение

Донор – женщина 34 лет, смерть мозга в результате с острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу. Особенности анамнеза: в течение 12 месяцев до ОНМК перенесла пять процедур вакцинации от коронавирусной инфекции, вируса гриппа, энцефалита. Время пребывания в реанимационном отделении – 2 суток. Индекс массы тела – 22,5 кг/м². Эпизодов артериальной гипотензии не было, показатели биохимического и клинического анализов крови – в пределах референсных значений.

Краткое описание этапа донорской операции

Донорский этап выполнялся в составе мультидисциплинарной хирургической бригады (гепатобилиарная, кардиохирургическая и бригада нефротрансплантологов). При ревизии органов брюшной полости обращает внимание выраженное полнокровие сосудов малого сальника, иных патологических изменений в брюшной полости на момент ревизии не выявлено. При визуальном осмотре донорская печень имеет нормальные размеры, эластичность, блестящую капсулу, острые края, умеренные признаки жирового гепатоза. Выполнена эксцизионная биопсия донорской печени, биоптат отправлен на срочное морфологическое исследование. После широкой лапаротомии и мобилизации органов брюшной полости и забрюшинного пространства по стандартной методике осуществлена холоддовая перфузия 15,0 литрами консервирующего раствора. По окончании холодной перфузии отмечается однородная и равномерная окраска донорской печени. В процессе диссекции элементов гепатододуоденальной связки выявлен тотальный тромбоз верхней брыжеечной и воротной вен, достигавший внутривнутрипеченочных ветвей. После пересечения воротной вены из нее извлечен плотный смешанный тромб, полностью обтурирующий воротную вену. При визуальном осмотре воротной вены в основном стволе и долевых ветвях донорской печени определяются тромботические массы, которые были легко извлечены (рис. 1, 2). Дальнейшие этапы изъятия печеночного трансплантата – без особенностей. Результат срочного гистологического исследования – макровезикулярный гепатоз до 20%. В процессе этапа "back-table" произведена дополнительная перфузия через воротную вену, отмечен удовлетворительный отток перфузата по системе печеночных вен. С учетом обнадеживающих данных срочной биопсии и визуального осмотра донорской печени после холодной перфузии, а также данных, свидетельствующих о нормальном дренаже портальной системы через систему печеночных вен, на интраоперационном консилиуме принято решение о проведении трансплантации.

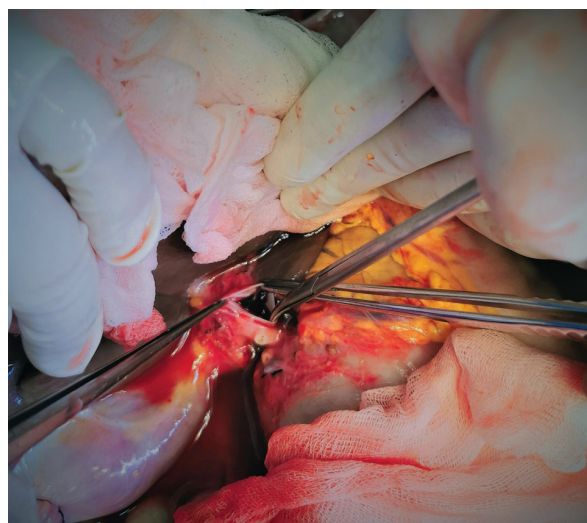


Рис. 1. Интраоперационная фотография портального тромбоза, диагностированного в процессе донорской операции

Fig. 1. Intraoperative photo of portal vein thrombosis diagnosed during the donor operation



Рис. 2. Интраоперационная фотография удаленного тромба из воротной вены донорской печени

Fig. 2. Intraoperative photo of the thrombus removed from the portal vein of the donor liver

Трансплантация печени выполнена женщине 34 лет, страдающей циррозом в исходе хронических вирусных гепатитов В+D (класс "С" по Child-Pugh, 13 баллов). Гепатэктомия выполнена с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены с последующей кавальной, портальной, артериальной имплантацией и формированием билио-билиарного анастомоза. Течение интра- и послеоперационного периода – без особенностей, пик ферментемии отмечен в 1-е сутки после операции (таблица). При интраоперационной ультразвуковой доплерографии портальная сеть трансплантата проходима, заполняется равномерно. При контрольном исследовании на 7-е послеоперационные сутки – ворот-

ная вена диаметром 1,2 см, заполняется равномерно, линейная скорость кровотока – 60 см/сек.

Гистологическое исследование тромба из воротной вены: тромб определенной давности, представленный гемолизированными и негемолизированными эритроцитами с примесью лейкоцитов, тромбоцитов, местами с прослойками фибрина.

Спустя 12 месяцев после трансплантации состояние пациентки удовлетворительное, социально адаптирована и физически активна.

Таблица. Некоторые показатели интра- и послеоперационного периода

Table. Some characteristics of the intra- and postoperative period

Параметр	Результат
Продолжительность операции (мин)	300
Длительность холодовой ишемии трансплантата (мин)	210
Длительность тепловой ишемии (мин)	20
Интраоперационная кровопотеря (мл)	500
Тяжелое нарушение гемодинамики до венозной реперфузии	нет
Тяжелое нарушение гемодинамики после венозной реперфузии	нет
Максимальные значения АСТ/АЛТ, (Ед/л)	384/301
Максимальные значения билирубина (мкмоль/л)	55
Показатели АСТ/АЛТ на момент выписки (Ед/л)	18/18
Показатель билирубина на момент выписки (мкмоль/л)	19,5
Койко-день	17

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза

Обсуждение

Несмотря на растущее число трансплантаций печени, летальность в листе ожидания остается высокой и варьирует в пределах 12–17,9% [4]. Дисбаланс между числом пациентов, нуждающихся в трансплантации и реальным числом эффективных донорских органов служит причиной поиска новых решений в расширении organного пула. Лишь частично решение этой задачи компенсируется путем использования органов, полученных от доноров с расширенными критериями, а также за счет программ родственной трансплантации некоторых солидных органов (например, почки или фрагмента печени). Так, в США родственные трансплантации составляют более 30%, а в Южной Корее – 76% от общего числа пересадок печени [4, 5]. Тем не менее, в

странах с развитым посмертным донорством путь расширения organного пула наиболее часто реализуется за счет использования маргинальных донорских органов [6].

В настоящий момент нет четкого определения маргинальности донорской печени, но в целом любой трансплантат с повышенным риском его начальной плохой функции считается маргинальным [1]. К признакам маргинальности относят, как правило, возраст донора более 65 лет, макровезикулярный стеатоз более 40%, трансплантат, полученный от донора с небьющимся сердцем, индекс массы тела донора более 30 кг/м², наркотический и алкогольный анамнез, пребывание в отделении интенсивной терапии и на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 7 дней, повышение аминотрансфераз более 3 норм, уровень сывороточного билирубина более 50 мкмоль/л, концентрацию сывороточного Na⁺ более 165 ммоль/л, положительный серологический анализ на вирусный гепатит, время холодовой ишемии > 14 часов, трансплантацию фрагмента трупной печени (сплит-трансплантация) [1, 2, 7]. Частота выбраковки изъятых донорской печени, полученной от доноров с расширенными критериями, составляет не менее 10% [4].

Печеночный трансплантат, полученный от донора с тотальным тромбозом воротной вены, также должен классифицироваться как маргинальный орган в связи с предполагаемой комприметированной перфузией через портальную систему. Вероятно, что большинством трансплантационных центров такой орган будет отвергнут. Нам удалось обнаружить три зарубежных публикации, описывающие 4 наблюдения успешных трансплантаций печени от доноров с тромбозом портальной системы или даже ее полным отсутствием. В отечественной литературе подобные сообщения нам не встретились [8–10]. Причинами тромбоза у доноров печени в двух случаях послужила спленэктомия, выполненная в результате абдоминальной травмы [8]. В остальных наблюдениях возможная причина тромбоза не указана. В нашем клиническом наблюдении одной из вероятных причин портального тромбоза могла быть многократная вакцинация, тем более что такие случаи описаны в литературе [11, 12]. В данном наблюдении портальный тромбоз был единственным, но очень существенным признаком маргинальности, требовавшим принятия очень сложного решения в нестандартной клинической ситуации. Лишь убедившись в проходности портальной системы после тромбэктомии

и ориентируясь на результаты срочного гистологического исследования, было принято положительное и, как оказалось, правильное решение о трансплантации печени.

Выводы

В свете изложенных данных позволим себе акцентировать внимание на нескольких моментах, которые могут оказаться полезны практикующим трансплантологам.

1. Тромбоз воротной вены у донора печени является редким, но, тем не менее, встречающимся явлением. С учетом массовой вакцинации населения, прошедшей в результате нескольких волн пандемии COVID-19, такие случаи вполне вероятны в практике служб органного донорства.

2. Положительное решение о трансплантации печени, изъятый у донора с тромбозом воротной вены, должно базироваться на подтвержденной проходимости портальной системы. Желательно, чтобы эти данные были дополнены гистологическим исследованием донорской печени (в нашем центре исследование выполняется рутинно).

3. Дефицит донорских органов диктует необходимость расширять критерии посмертного органного донорства, однако каждое такое решение должно приниматься с учетом индивидуальных характеристик пары «донор–реципиент». Трансплантация «маргинальных» органов подразумевает наличие слаженной работы хирургической, анестезиологической и реанимационной служб, имеющих соответствующие компетенции.

Список литературы/References

1. Badawy A, Kaido T, Uemoto S. Current status of liver transplantation using marginal grafts. *J Invest Surg.* 2020;33(6):553–564. PMID: 30457408 <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1517197>
2. Lozanovski VJ, Khajeh E, Fonouni H, Pfeiffenberger J, von Haken R, Brenner T, et al. Correction to: the impact of major extended donor criteria on graft failure and patient mortality after liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(6):719–731. PMID: 30112639 <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1704-z>
3. Muhammad H, Zaffar D, Tehreem A, Ting PS, Simsek C, Turan I, et al. An update on usage of high-risk donors in liver transplantation. *J Clin Med.* 2021;11(1):215. PMID: 35011956 <https://doi.org/10.3390/jcm11010215>
4. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2021;21(Suppl 2):208–315. PMID: 33595192 <https://doi.org/10.1111/ajt.16494>
5. Kim JM, Kim DG, Kim J, Lee K, Lee KW, Ryu JH, et al. Outcomes after liver transplantation in Korea: incidence and risk factors from Korean transplantation registry. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(3):451–462. PMID: 33525077 <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0292>
6. Виноградов В.Л., Хубутия М.Ш., Губарев К.К., Дулуб В.Г., Захлевный А.И., Светлакова Д.С. и др. Характеристика посмертных органных доноров в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и донорских стационарах ФМБА России (2008–2017 гг.). *Трансплантология.* 2018;10(3):185–196. Vinogradov VL, Khubutiya MS, Gubarev KK, Dulub VG, Zakhlevnyy AI, Svetlakova DS, et al. Characteristics of postmortem organ donors in N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine and the donor hospitals of FMBA of Russia (2008–2017). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018;10(3):185–196. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-3-185-196>
7. Lozanovski VJ, Kerr LTB, Khajeh E, Ghamarnejad O, Pfeiffenberger J, Hoffmann K, et al. Liver grafts with major extended donor criteria may expand the organ pool for patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Med.* 2019;15;8(10):1692. PMID: 31618968 <https://doi.org/10.3390/jcm8101692>
8. Yanaga K, Stieber A, Koneru B, Miele LA, Tzakis AG, Starzl TE. Portal vein thromboembolism of liver allografts from splenectomized donors. *Transplantation.* 1989;47(2):399–400. PMID: 2645726 <https://doi.org/10.1097/00007890-198902000-00046>
9. Adair A, Brooke-Smith ME, Akyol M, Powell JJ. Maximizing use of marginal liver grafts for transplantation: a case report of absent donor extrahepatic portal vein. *Transplantation.* 2011;91(6):e42–43. PMID: 21383602 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182090f8c>
10. Dondossola D, Lonati C, Kersik A, Zanella A, Gatti S, Rossi G. Graft portal vein thrombosis before liver transplant. *Transplantation.* 2020;104(1):e44–e45. PMID: 31449186 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002919>
11. Kheyrandish S, Rastgar A, Arab-Zozani M, Sarab GA. Portal vein thrombosis might develop by COVID-19 infection or vaccination: a systematic review of case-report studies. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:794599. PMID: 34970570 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.794599>
12. Bogovic N, Doenecke A, Hart C, Lürken L, Heimerl S, Eissnert C, et al. Covid19 vaccination-associated portal vein thrombosis – an interdisciplinary clinical challenge. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(8):101932. PMID: 35504460 <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101932>

Информация об авторах

**Мурад Сафтарович
Новрузбеков**

д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>, NovruzbekovMS@sklif.mos.ru
25% – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Олег Даниелович
Олисов**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>, OlishovOD@sklif.mos.ru
25% – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Владимир Алексеевич
Гуляев**

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-8650-0855>, GuluaevVA@sklif.mos.ru
20% – получение данных для анализа, анализ полученных данных

**Константин Николаевич
Луцык**

канд. мед. наук, заведующий операционным блоком центра трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-2305-4055>, LutsykKN@sklif.mos.ru
5% – получение данных для анализа

**Борис Иванович
Яремин**

доц., канд. мед. наук, врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5889-8675>, YareminBI@sklif.mos.ru
5% – получение данных для анализа

**Бахтияр Иسمетович
Казымов**

врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-5723-4818>, KazymovBI@sklif.mos.ru
5% – получение данных для анализа

**Кубай Магомедович
Магомедов**

врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-5057-6628>, MagomedovKM@sklif.mos.ru
5% – получение данных для анализа

**Амир Русланович
Ахмедов**

врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-6604-0927>, AkhmedovAR@sklif.mos.ru
5% – получение данных для анализа

**Кямран Фаигович
Алекберов**

врач-хирург отделения консервирования тканей и производства трансплантатов с операционным блоком ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-2264-7038>, AlekberovKF@sklif.mos.ru
5% – получение данных для анализа

Information about the authors

Murad S. Novruzbekov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 , NovruzbekovMS@sklif.mos.ru 25%, development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article
Oleg D. Olisov	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0002-0691-5581 , OlisovOD@sklif.mos.ru 25%, development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article
Vladimir A. Gulyaev	Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Kidney and Pancreas transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-8650-0855 , GulyaevVA@sklif.mos.ru 20%, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data
Konstantin N. Lutsyk	Cand. Sci. (Med.), Head of the Operating Theatre, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-2305-4055 , LutsykKN@sklif.mos.ru 5%, obtaining data for analysis
Boris I. Yaremin	Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0001-5889-8675 , YareminBI@sklif.mos.ru 5%, obtaining data for analysis
Bakhtiyar I. Kazymov	Surgeon, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-5723-4818 , KazymovBI@sklif.mos.ru 5%, obtaining data for analysis
Kubay M. Magomedov	Surgeon, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-5057-6628 , MagomedovKM@sklif.mos.ru 5%, obtaining data for analysis
Amir R. Akhmedov	Surgeon, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-6604-0927 , AkhmedovAR@sklif.mos.ru 5%, obtaining data for analysis
Kamran F. Alekberov	Surgeon of the Tissue Preservation and Graft Procurement Department with an Operating Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-2264-7038 , AlekberovKF@sklif.mos.ru 5%, obtaining data for analysis

Статья поступила в редакцию 21.03.2023;
одобрена после рецензирования 06.04.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on March 21, 2023;
approved after reviewing April 6, 2023;
accepted for publication June 28, 2023

Особенности ведения ортотопической трансплантации печени у больных циррозом печени и тяжелой формой гемофилии А

А.В. Шабунин^{1,2}, П.А. Дроздов^{✉1,2}, О.Н. Левина¹, Э.А. Лиджиева³

¹ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ,
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5;

² ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,
125993, Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1;

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),
119991, Россия, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

✉ Автор, ответственный за переписку: Павел Алексеевич Дроздов, канд. мед. наук, заведующий отделением трансплантации органов и/или тканей человека ГКБ им. С.П. Боткина; ассистент кафедры хирургии РМАНПО, dc.drozdov@gmail.com

Аннотация

В представленных клинических наблюдениях больным с декомпенсированным циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С, с устойчивым вирусологическим ответом после противовирусной терапии и тяжелой степенью гемофилии А выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора. Объем интраоперационной кровопотери и течение ближайшего послеоперационного периода на фоне заместительной терапии рекомбинантным VIII фактором свертывания крови не отличался от других реципиентов печеночного трансплантата ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. В отдаленном послеоперационном периоде у больных нормализовался уровень VIII фактора свертывания крови, что позволило отменить заместительную терапию.

Ключевые слова: цирроз печени, гемофилия А, ортотопическая трансплантация печени

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Шабунин А.В., Дроздов П.А., Левина О.Н., Лиджиева Э.А. Особенности ведения ортотопической трансплантации печени у больных циррозом печени и тяжелой формой гемофилии А. *Трансплантология*. 2023;15(3):341–346. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-341-346>

Peculiarities of orthotopic liver transplantation in patients with liver cirrhosis and severe hemophilia A

A.V. Shabunin^{1,2}, P.A. Drozdov^{✉1,2}, O.N. Levina¹, E.A. Lidzhieva³

¹ City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin,

5 2-nd Botkinskiy Dr., Moscow 125284 Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,

2/1 Bldg. 1 Barrikadnaya St., Moscow 125993 Russia;

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

8 Bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow 119991 Russia

✉Corresponding author: Pavel A. Drozdov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Organ and/or Tissue Transplantation, City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin; Assistant of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, dc.drozdov@gmail.com

Abstract

In the presented clinical case reports, patients with decompensated liver cirrhosis resulted from chronic viral hepatitis C, being stable responders to antiviral therapy and having severe hemophilia A, underwent orthotopic liver transplantation from a post-mortem donor. The volume of intraoperative blood loss and the course of the immediate postoperative period on the background of the replacement therapy with recombinant VIII coagulation factors did not differ from other liver transplant recipients of the City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin. In the late postoperative period, the level of coagulation factor VIII returned to normal in patients, which made it possible to cancel the replacement therapy.

Keywords: liver cirrhosis, hemophilia A, orthotopic liver transplantation

CONFLICT OF INTERESTS FINANCING

Authors declare no conflict of interest

The study was performed without external funding

For citation: Shabunin AV, Drozdov PA, Levina ON, Lidzhieva EA. Peculiarities of orthotopic liver transplantation in patients with liver cirrhosis and severe hemophilia A. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):341–346. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-341-346>

FVIII – фактор свертывания крови VIII

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

Введение

Гемофилия А представляет собой генетически детерминированное рецессивное X-сцепленное нарушение свертываемости крови, вызванное дефицитом антигемофильного глобулина (фактора свертывания крови VIII, FVIII) [1], который синтезируется клетками почек, селезенки, макрофагами, клетками костного мозга, однако основным источником циркулирующего FVIII являются эндотелиальные клетки периферических сосудов сплетений печени [2, 3]. В литературе выделяется «печеночный» и «внепеченочный» пул фактора VIII [2], нормальная концентрация фактора составляет 50–100%. До середины 1980-х годов терапия у больных с гемофилией заключалась в трансфузии компонентов крови, что в ряде случаев приводило к инфицированию вирусами гепатитов В и С, с последующим развитием терминальной стадии заболеваний печени

[4]. Пациенты с гемофилией, инфицированные HCV, имеют более высокий риск развития терминальной стадии заболевания печени с риском декомпенсации 1,7% через 10 лет и 10,8% – через 20 лет [5]. Единственным радикальным методом лечения цирроза печени является трансплантация [6, 7], и хотя наличие нарушения свертывания может негативно влиять на течение раннего и позднего послеоперационного периода после трансплантации печени, отсутствие генетического дефекта у донора органа может положительно сказываться на течении гемофилии.

Клинические наблюдения

Пациент Ф., 1969 г.р.; в роддоме диагностирована гемофилия А, тяжелая форма (FVIII менее 1%). В последующем в связи с рецидивирующими кровотечениями, гемартрозами, анемией 1–2 раза в месяц проводились трансфузии компонентов крови. С 2004 года проводилась заместительная терапия

препаратами FVIII в дозе 2000 МЕ через день. Впервые antiHCV выявлены в 1999 году. В 2005 году на протяжении 5 месяцев проводилась противовирусная терапия пегилированным интерфероном по 1 млн через день, прерванная из-за выраженной тромбоцитопении до достижения вирусологического ответа. С 2005 по 2006 год 23 раза госпитализировался с обострением геморрагического синдрома: 2 раза – гемартроз правого голеностопного сустава, 3 раза – гемартроз правого локтевого сустава, 3 раза – гемартроз правого коленного сустава, 1 раз – носовое кровотечение, 3 раза – гемартроз правого тазобедренного сустава, 4 раза – гемартроз левого голеностопного сустава, 3 раза – макрогематурия, 2 раза – гемартроз правого плечевого сустава, 2 раза – кровотечение из десен.

В 2006 году впервые диагностировано варикозное расширение вен пищевода. В 2007 году при эластографии печени диагностирован фиброз F4 по METAVIR. В 2007 и 2009 году проводились повторные курсы противовирусной терапии пегилированным интерфероном- α -2а. В 2010 году выполнено эндоскопическое лигирование вен пищевода. Курсы прямой противовирусной терапии проводились в 2011–2013 гг., достигнут вирусологический ответ. В 2015 году по поводу кровотечения из варикозно-расширенных вен желудка перенес операцию Пациоры, далее в 2016–2017 гг. выполнялись эндоскопические лигирования вен пищевода по поводу рецидива пищевого варикоза.

В июне 2021 года впервые обратился в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ для решения вопроса о трансплантации печени. Установлен диагноз «Цирроз печени» в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГС) класс В по Child–Pugh–Turcott, MELD 12. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода 3-й ст. При обследовании не выявлено противопоказаний для оперативного лечения, включен в лист ожидания трансплантации печени. В июле 2021 года по поводу варикозного расширения вен пищевода 3-й степени выполнено плановое эндоскопическое лигирование. 01.02.2022 года выполнена ортотопическая трансплантация трупной печени. В периоперационном периоде проводилась следующая заместительная терапия: FVIII 4000 МЕ, далее FVIII 2000 МЕ ежедневно.

Интраоперационная кровопотеря составила 800 мл. Неосложненное течение послеоперационного периода. Выписан на 8-й послеоперационный день. Иммуносупрессивная терапия пролонгированной формой ингибитора кальциневрина в монорежиме. Последнее введение FVIII 03.2022 года. Далее при динамическом наблюдении уровень FVIII нормализовался и в течение 18 месяцев наблюдения находится на уровне 50%.

Пациент Б., 1973 г.р. в детстве диагностирована тяжелая форма гемофилии А (FVIII менее 1%), по поводу чего неоднократно проводилась трансфузия

компонентов крови. Далее находился на заместительной терапии FVIII с месячной потребностью 45000 МЕ. Хронический вирусный гепатит С впервые диагностирован в 1989 году, противовирусная терапия не проводилась. В 2018 году диагностирован цирроз печени, портальная гипертензия. В 2019 году неоднократно находился в различных стационарах по поводу рецидивирующих кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода. В 2020 году прошел противовирусную терапию даклатасвиром и софосбувиром с развитием устойчивого вирусологического ответа. В 2019 году впервые госпитализирован в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ с симптомами декомпенсации цирроза печени. Установлен диагноз: цирроз печени в исходе ХВГС класс В по Child–Pugh–Turcott, MELD 17. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода 2-й ст. Спленомегалия, гиперспленизм, тромбоцитопения ($45 \times 10^9/\text{л}$). Гепатоцеллюлярная недостаточность (гипопротромбинемия, гипоальбуминемия, паренхиматозная желтуха легкой степени). Печеночная энцефалопатия 1-й ст по West–Haven. Гемофилия А, тяжелая форма. На фоне консервативной терапии достигнута положительная динамика, обследован и включен в лист ожидания трансплантации трупной печени. В связи с высоким риском кровотечений выставлены показания для проведения трансъюглярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования и одномоментной эмболизации селезеночной артерии (рис. 1).

В сентябре 2021 года выполнена установка TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) (рис. 1).



Рис. 1. Портограмма, установка TIPS. Сформирован внутрипеченочный анастомоз между системой воротной вены и правой печеночной веной

Fig. 1. Portogram, TIPS placement. Intrahepatic anastomosis between the portal vein system and the right hepatic vein has been formed

Через 3 месяца после вмешательства при КТ ОБП определяется портосистемный шунт в типичном месте, признаки нарушения кровоснабжения селезенки (рис. 2). Клинически через 2 недели после вмешательства определяется повышение уровня

тромбоцитов до $80 \times 10^9/\text{л}$, с последующей его нормализацией через 6 недель ($167 \times 10^9/\text{л}$).

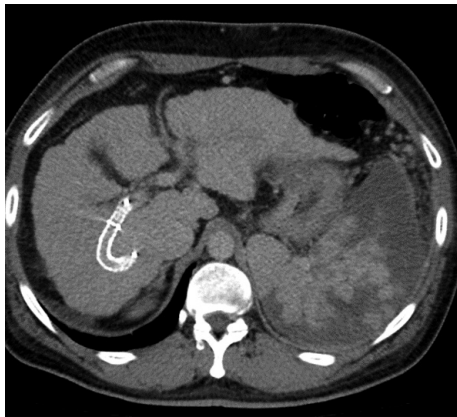


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Портосистемный шунт в типичном месте. Послеоперационные изменения селезенки

Fig. 2. Multislice spiral computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast. Portosystemic shunt in a typical location. Postoperative abnormalities in the spleen

В апреле 2022 года выполнена ортотопическая трансплантация. Использовалась следующая схема заместительной терапии – введение концентрата FVIII 8000 ME, далее FVIII 2000 ME ежедневно.

Интраоперационная кровопотеря составила 1200 мл. Неосложненное течение раннего послеоперационного периода. Выписка на 10-й послеоперационный койко-день. Иммуносупрессивная терапия пролонгированной формой ингибитора кальциневрина в монорежиме. Далее при динамическом наблюдении уровень фактора VIII нормализовался и в настоящее время находится на уровне 60%.

Обсуждение

Развитие заместительной терапии рекомбинантным фактором произвело революцию в лечении гемофилии. В настоящее время проведение оперативных вмешательств различной продолжительности и сложности у пациентов с гемофилией не сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений. В представленных нами клинических наблюдениях больным проводились неоднократные мини-инвазивные и открытые хирургические вмешательства, не сопровождавшиеся интраоперационными кровотечениями. Тем не менее, учитывая, что прогрессирование цирроза печени неизбежно приводит к усугублению коагулопатии и тромбоцитопении,

риск развития геморрагических осложнений у данных больных был крайне высок.

Единственным радикальным способом лечения данных пациентов является ортотопическая трансплантация печени. В мировой литературе на сегодняшний день нет рекомендаций по ведению реципиентов с гемофилией в периоперационном периоде, однако есть публикации, подтверждающие целесообразность трансплантации этим больным. В исследовании S. Yokoyama et al. (2011) реципиенты с гемофилией А и циррозом печени в исходе ХВГС без коинфекции ВИЧ имели сравнимые отдаленные результаты с общей популяцией реципиентов печени [8]. Как сообщают авторы, у всех пациентов уровни факторов свертывания повысились до нормальных значений уже через 72 часа после операции, и потребности в заместительной терапии ни у одного из реципиентов более не возникало. Аналогично и в серии клинических наблюдений С. Alonso Madrigal и et al. (2018), как трое больных с гемофилией А, так и пациент с болезнью Виллебранда 3-го типа, после трансплантации печени не нуждались в заместительной терапии [9]. В обсервационном исследовании M.V. Ragni et al. (2018), как и в работах вышеупомянутых авторов, отмечается, что на фоне приема современной заместительной терапии рекомбинантными факторами свертывания, наличие гемофилии не оказывает значимого влияния на результат трансплантации печени. Посттрансплантационная выживаемость была значимо ниже только в группе ВИЧ-инфицированных реципиентов с гемофилией, однако она не отличалась от отдаленной выживаемости у ВИЧ-инфицированных больных без гемофилии [10].

Таким образом, исходя из литературных данных и представленных нами клинических наблюдений при использовании заместительной терапии препаратами фактора VIII операция по ортотопической трансплантации печени у данных больных не сопряжена с дополнительными техническими сложностями и не приводит к увеличению объема интраоперационной кровопотери и послеоперационных осложнений. Важной особенностью течения послеоперационного периода явилась нормализация уровня VIII фактора свертывания крови и отсутствие потребности в проведении заместительной терапии.

Заключение

При развитии цирроза печени у больных с гемофилией А ортотопическая трансплантация печени не сопряжена с дополнительными рисками кровотечения при применении препаратов

FVIII. Помимо коррекции портальной гипертензии и разрешения симптомов печеночной недостаточности, возможно восстановление концентрации в крови антигемофильного глобулина с последующим отказом от проведения заместительной терапии.

Список литературы/References

1. Marchioro TL, Hougie C, Ragde H, Epstein RB, Thomas ED. Hemophilia: role of organ homografts. *Science*. 1969;163(3863):188–190. PMID: 4883723 <https://doi.org/10.1126/science.163.3863.188>
2. Pradhan-Sundt T, Gudapati S, Kaminski TW, Ragni MV. Exploring the complex role of coagulation factor VIII in chronic liver disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(3):1061–1072. PMID: 33705963 <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.014>
3. Arruda VR. The search for the origin of factor VIII synthesis and its impact on therapeutic strategies for hemophilia A. *Haematologica*. 2015;100(7):849–850. PMID: 26130509 <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.129858>
4. Wilde JT. HIV and HCV coinfection in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(1):1–8. PMID: 14962214 <https://doi.org/10.1046/j.1351-8216.2003.00828.x>
5. Kliegman RM. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
6. McCarthy M, Gane E, Pereira S, Tibbs CJ, Heaton N, Rela M, et al. Liver transplantation for haemophiliacs with hepatitis C cirrhosis. *Gut*. 1996;39(6):870–875. PMID: 9038673 <https://doi.org/10.1136/gut.39.6.870>
7. Шабунин А.В., Парфенов И.П., Минина М.Г., Бедин В.В., Дроздов П.А., Левина О.Н. и др. Программа трансплантации печени в Боткинской больнице. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(2):23–30. Shabunin AV, Parfenov IP, Minina MG, Bedin VV, Drozdov PA, Levina ON, et al. Liver transplant program at Botkin Hospital. Experience of 100 surgeries. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(2):23–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-23-30>
8. Yokoyama S, Bartlett A, Dar FS, Heneghan M, O'Grady J, Rela M, et al. Outcome of liver transplantation for haemophilia. *HPB (Oxford)*. 2011;13(1):40–45. PMID: 21159102 <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00237.x>
9. Alonso Madrigal C, Dobón Rebollo M, Laredo de la Torre V, Palomera Bernal L, García Gil FA. Liver transplantation in hemophilia A and von Willebrand disease type 3: perioperative management and post-transplant outcome. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(8):522–526. PMID: 29931985 <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5204/2017>
10. Ragni MV, Humar A, Stock PG, Blumberg EA, Eghtesad B, Fung JJ, et al. Hemophilia liver transplantation observational study. *Liver Transpl*. 2017;23(6):762–768. PMID: 27935212 <https://doi.org/10.1002/lt.24688>

Информация об авторах

**Алексей Васильевич
Шабунин**

акад. РАН, проф., д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>, shabunin-botkin@mail.ru
40% – концепция и дизайн исследования, утверждение итогового варианта рукописи

**Павел Алексеевич
Дроздов**

канд. мед. наук, заведующий отделением трансплантации органов и/или тканей человека ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ; ассистент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8016-1610>, dc.drozdov@gmail.com
25% – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи, лечение больных

**Оксана Николаевна
Левина**

канд. мед. наук, заведующий отделением гастроэнтеропанкреатологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-5814-4504>, levinaoks@mail.ru
25% – лечение больных, написание и редактирование рукописи

**Эльза Анатольевна
Лиджиева**

студент 6 курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-1120-5450>, lidjieva99@mail.ru
10% – сбор и статистическая обработка материала

Information about the authors

Aleksey V. Shabunin

Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head Physician, City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin; Head of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, <https://orcid.org/0000-0002-0522-0681>, shabunin-botkin@mail.ru
40%, the concept and design of the study, approval of the final version of the manuscript

Pavel A. Drozdov

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Organ and/or Tissue Transplantation, City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin; Assistant of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, <https://orcid.org/0000-0001-8016-1610>, dc.drozdov@gmail.com
25%, concept and design of the study, writing and editing the manuscript, treatment of patients

Oksana N. Levina

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastrohepatopancreatoenterology, City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, <http://orcid.org/0000-0002-5814-4504>, levinaoks@mail.ru
25%, treatment of patients, writing and editing the manuscript

Elza A. Lidzhieva

a 6-year Student of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-1120-5450>, lidjieva99@mail.ru
10%, data collection and statistical processing of the material

Статья поступила в редакцию 11.05.2023;
одобрена после рецензирования 30.05.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on May 11, 2023;
approved after reviewing May 30, 2023;
accepted for publication June 28, 2023

Возможности применения ингибиторов матриксных металлопротеиназ при кератопластике в условиях ургентной хирургии

К.В. Сироткина✉, Е.В. Ченцова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ,
105062, Россия, Москва, Садовая-Черногрозская ул., д. 14/19

✉ Автор, ответственный за переписку: Ксения Валерьевна Сироткина, врач-офтальмолог, аспирант отдела
травматологии и реконструктивной хирургии НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца,
sirotkina.ksen8@yandex.ru

Аннотация

Введение. Обзор посвящен актуальной вопросу лечения пациентов с кератоллизом. В нашей статье изучена роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе расплавления роговицы и кератотрансплантата, рассмотрен практический опыт применения синтетических ингибиторов металлопротеиназ в офтальмологии и других областях медицины. Длительное время ведется поиск эффективных способов лечения повреждений роговицы различного генеза и профилактики осложнений после ее трансплантации. Ряд исследований показал, что локальный дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, а также состояние иммунной системы в целом могут быть определяющими в исходе ургентной кератопластики. В то же время применение синтетических ингибиторов металлопротеиназ может значительно улучшить результат приживления донорской роговицы. Участие тромбоцитов в регуляции протеолитической системы до конца не изучено. Имеющиеся литературные данные о тромбоцитарно-ассоциированном ингибиторе металлопротеиназ и использовании богатой тромбоцитами плазмы для коррекции коллагенолитической активности ферментов, учитывая терапевтическую эффективность и простоту получения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы, представляет большой научный и практический интерес.

В статье рассмотрены особенности патогенеза кератолизиса, влияющие на исход ургентной кератопластики, описаны характерные особенности матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, а также уделено внимание богатой тромбоцитами плазме – потенциальному эндогенному источнику тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ.

Цель. Оценить возможности применения ингибиторов матриксных металлопротеиназ при кератопластике.

Материал и методы. Литературный обзор проведен с использованием отечественной базы данных eLIBRARY.RU и зарубежной поисковой среды PubMed. При написании обзора были отобраны основополагающие статьи с 1985 по 2022 годы.

Ключевые слова: роговица, кератопластика, матриксные металлопротеиназы, синтетические ингибиторы металлопротеиназ, тромбоциты, апротинин

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Сироткина К.В., Ченцова Е.В. Возможности применения ингибиторов матриксных металлопротеиназ при кератопластике в условиях ургентной хирургии. *Трансплантология*. 2023;15(3):347–358. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-347-358>

The possibilities of using the inhibitors of matrix metalloproteinases for keratoplasty

K.V. Sirotkina[✉], E.V. Chentsova

Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases,
14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105062 Russia

[✉]Corresponding author: Kseniya V. Sirotkina, Ophthalmologist, the Postgraduate of the Eye Trauma and Reconstructive Surgery Department, the Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, sirotkina.ksen8@yandex.ru

Abstract

Introduction. The review is devoted to the actual problem of treating patients with keratolysis. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of cornea and corneal graft melting is discussed as well as the practical experience of using synthetic metalloproteinase inhibitors in various branches of medicine and in ophthalmology, in particular. In the field of eye diseases, the search for effective methods for the treatment of corneal injuries of various origins, as well as its post-transplant complications, has been underway for a long time. Recent studies have shown that local imbalance of matrix metalloproteinases and their inhibitors system, as well as the immune system status, may play the main role in the outcome of urgent keratoplasty, and the use of synthetic metalloproteinase inhibitors can significantly improve the biological result of the donor cornea transplant. The role of platelets in the regulation of the proteolytic system has not been fully studied. However, some literature data on the platelet-associated inhibitor of metalloproteinases and the use of platelet-rich plasma to correct the collagenolytic activity of enzymes are of great interest to ophthalmologists, due to therapeutic efficacy and simple method of producing its production the autologous platelet-rich plasma.

The present brief literature review covers the pathogenesis and clinical features of keratolysis, factors which can affect the outcome of urgent keratoplasty, describes the features of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and the platelet-rich plasma as a potential endogenous source of a tissue inhibitor of matrix metalloproteinases.

Aim. To evaluate the possibility of using inhibitors of matrix metalloproteinases for keratoplasty based on a literature review.

Material and methods. To write the review article, we have made the search in the homeland eLibrary.RU database and in the PubMed resource database to select the articles on the topic published in the period from 1985 to 2022.

Keywords: cornea, keratoplasty, matrix metalloproteinases, synthetic inhibitors of metalloproteinases, platelets, aprotinin

CONFLICT OF INTERESTS

Authors declare no conflict of interest

FINANCING

The study was performed without external funding

For citation: Sirotkina KV, Chentsova EV. The possibilities of using the inhibitors of matrix metalloproteinases for keratoplasty. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):347–358. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-347-358>

ММП – матриксные металлопротеиназы
ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
БоТП – богатая тромбоцитами плазма

ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

Введение

Острота зрения человека существенно зависит от состояния оптических сред глаза, главным образом роговицы, которая обеспечивает 2/3 оптической силы зрительного анализатора. Роговичная слепота является значимой социально-экономической проблемой, так как затрагивает в большей степени трудоспособную часть населения. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2014 год слепота в результате патологии роговицы занимает 4-е место (5,1%) после катаракты, глаукомы и возрастной маку-

лярной дистрофии. В Российской Федерации на роговичную слепоту приходится 5,9% слепых и слабовидящих пациентов, а в структуре инвалидности по зрению – 9% [1].

За последние десятилетия достигнут прогресс в лечении патологии переднего отрезка глаза. Все большее распространение получают послойные методики пересадки роговицы, однако сквозная кератопластика остается основным, а иногда единственным методом лечения патологии роговицы [2].

Нередко после экстренной кератопластики развиваются осложнения: вялая эпителизация,

эрозии и язвы, которые могут привести к лизису кератотрансплантата [2] и потребовать проведения различных вмешательств на переднем отрезке глаза: применение лечебных мягких контактных линз, аутоконъюнктивальной пластики, трансплантации амниотической мембраны, блефарорафии [3]. Однако все эти меры не затрагивают патогенетическую составляющую процесса, носят симптоматический характер, а результаты не всегда удовлетворительны.

В этой связи продолжение исследований с целью поиска новых способов профилактики и лечения лизиса кератотрансплантата остается актуальной задачей в офтальмологии. На наш взгляд, патогенетически обоснованным подходом для ее решения является изучение локального протеолитического статуса, а также показателей иммунной системы в пред- и посттрансплантационный период.

В литературе описана значимость ферментов слезы [4, 5], а также показателей системного иммунитета при локальных процессах в переднем отрезке глаза [6]. В 1962 году исследователи J. Gross и C. Lapierre обнаружили новый класс ферментов – матриксные металлопротеиназы (ММП). С тех пор были охарактеризованы более 20 ферментов этого семейства и подробно описаны их функции [7]. В различных областях медицины изучалась роль ММП и их ингибиторов в развитии аутоиммунных заболеваний [8], глаукомы [9], увеальной меланомы [10], онкологии [11, 12] и др. Была показана эффективность применения синтетических ингибиторов ММП в травматологии и ортопедии [13, 14], кардиологии [15], офтальмологии при лечении заднего блефарита [16], а так же после фистулизирующих антиглаукоматозных операций [9].

Показана перспективность применения препаратов крови – цельной аутокрови, лейкоцитарной массы, различных форм богатой тромбоцитами плазмы (БотП) при лечении заболеваний роговицы [17, 18]. По данным литературы, α-гранулы тромбоцитов человека, помимо факторов роста, содержат тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), что было подтверждено иммуногистохимическим окрашиванием [19, 20], однако применение БотП с целью коррекции локального протеолитического статуса на сегодняшний день не нашло своего применения в офтальмологии.

Таким образом, ММП и их ингибиторы недостаточно изучены, а возможности использования синтетических ингибиторов ММП в лечении

глазных болезней и офтальмо-трансплантологии находятся на стадии исследования.

Клинико-патогенетические особенности кератолизиса

Кератолизис – это многофакторный процесс повреждения ткани роговицы или кератотрансплантата, с расплавлением и разволокнением стромы, вызванный сочетанным действием ферментов локальной протеолитической системы, активацией иммунокомпетентных клеток, а также токсинами микроорганизмов [2].

Причинами расплавления кератотрансплантата могут служить замедленная эпителизация и длительно персистирующий язвенный дефект в послеоперационном периоде, рецидивирующая инфекция, нейротрофические и иммунологические нарушения, синдром сухого глаза, стойкая офтальмогипертензия, сопутствующая патология, в первую очередь, аутоиммунные заболевания, а также повышенная агрессия протеолитических ферментов слезы [21].

Основными показаниями для экстренной пересадки роговицы являются: десцеметоцеле, перфорация роговицы, расплавление кератотрансплантата. В условиях ургентной хирургии, в связи с дефицитом донорского материала, применяют консервированную роговицу. Несмотря на то, что такой материал обладает меньшей иммуногенностью за счет снижения содержания в нем лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, экстренные пациенты, которые относятся к группе высокого риска, переносят 2–3 и более рекератопластики, нередко без удовлетворительного результата и с лизисом трансплантата [22]. При высоком риске нарушения эпителизации и сопутствующем синдроме сухого глаза, который сопровождается аутоиммунными заболеваниями, ургентную кератопластику сочетают с покрытием роговицы конъюнктивой, амнионом, блефарорафией, однако и это не всегда способствует гладкому течению послеоперационного периода [2].

Комплексное рассмотрение этих факторов в контексте кератолизиса является патогенетически обоснованным вектором исследования в офтальмо-трансплантологии и будет способствовать улучшению результатов лечения.

Этиологические факторы, влияющие на исход кератопластики

Исходы трансплантации роговицы зависят от наличия факторов риска у пациента, таких как неоваскуляризация ложа, воспаление, инфекции,

повторные кератопластики, аллосенсибилизация при пересадке других солидных органов, глаукома, аллергические и системные заболевания реципиента, беременность, предшествующие операции на глазах [23, 24].

Неоваскуляризация является наиболее значимым фактором, определяющим исход кератопластики. Кровеносные и лимфатические сосуды, проникая в трансплантат роговицы, играют критическую роль в переносе чужеродных антигенов хозяину и доставке эффекторных иммунных клеток, отягощая течение послеоперационного периода [23, 24]. По данным литературы, 5-летняя выживаемость трансплантата при операции на бессосудистом ложе при местной иммуносупрессивной терапии может достигать порядка 90% [24, 25], результаты заметно ухудшаются при ургентных кератопластиках на воспаленном, васкуляризованном ложе и составляют, по разным источникам, 35–70% [24, 26]. Высокий процент благоприятного исхода кератопластики у пациентов группы «низкого» риска, несмотря на отсутствие проведения HLA-типирования, объясняется иммунной привилегией органа зрения, а именно, иммунным отклонением, связанным с передней камерой глаза (ACIAD), иммуносупрессорными компонентами водянистой влаги, факторами, участвующими в поддержании аваскулярности роговицы, мембран-ассоциированными иммунологически активными молекулами клеток эндотелия роговицы [27].

Повторные кератопластики утяжеляют течение послеоперационного периода. Вероятные причины этого – пресенсибилизация, иммунологическая память и, конечно, воспаленная, нередко инфицированная среда и неоангиогенез от предыдущих операций, в результате которых усиливается продукция провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, 6, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), хемокинов, включая MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-2. При этом донорские антигенпрезентирующие клетки роговицы становятся более эффективными в презентации аллоантигена и в переходе Т-клеток в Th1-эффекторы [24, 28]. По данным зарубежных исследований, при интактном ложе до операции, средняя выживаемость полнослойных кератотрансплантатов через 4 года составила 85%, по сравнению с 58% для группы, где присутствовало предтрансплантационное воспаление ложа реципиента [23].

Наличие системных, главным образом, аутоиммунных и аллергических заболеваний у реципиента (синдром Шегрена, ревматоидный артрит,

системная красная волчанка, болезнь Лайелла и др.), является важным фактором, определяющим неблагоприятное течение послеоперационного периода после ургентной кератопластики. С одной стороны, возникновение осложнений у таких пациентов обусловлено особенностями иммунологического статуса, а именно, избыточной продукцией ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , а также синергичным ингибированием ИЛ-4, ИЛ-10 [29]. С другой стороны, уровень этих провоспалительных цитокинов, находясь в прямой корреляции с активностью ММП, усиливает протеолитическую способность слезы, что отрицательно влияет на процесс приживления трансплантата, а нередко приводит к его расплавлению [30].

Матриксные металлопротеиназы – общая характеристика и клиническое значение при развитии различных заболеваний

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это семейство цинксодержащих ферментов, которые способны разрушать нативный коллаген и другие белки внеклеточного матрикса. Они принимают участие в белковом обмене соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе, а также в процессах опухолевой трансформации и метастазирования [5, 7]. ММП секретируются кератиноцитами, фибробластами, моноцитами, тканевыми макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами и злокачественными клетками [8].

На сегодняшний день известно 28 ферментов ММП, которые подразделяют на 5 подсемейств: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, митрилизины и мембранносвязанные ММП, а недостаточно изученные относят к подсемейству «другие ферменты» [30].

Для офтальмологии наибольший интерес представляют ММП-2 и ММП-9 (подсемейство желатиназ), проявляющие субстратную активность в отношении ламинина и коллагена IV типа, который является основным компонентом базальных мембран. ММП-2 и ММП-9 продуцируются эпителиальными клетками роговицы, а также стромальными фибробластами [31]. Уровень ММП регулируется активаторами – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, TNF- α , плазмином, и ингибиторами – ТИМП-1,2,3,4, α 2-макрोगлобулином, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- β . Доказано, при повреждении тканей происходит выброс провоспалительных цитокинов, повышается активность плазмина, что приводит к повышенной секреции ММП

и возникновению дисбаланса между ММП и их тканевыми ингибиторами (ТИМП), что в конечном запускает процесс ремоделирования и дена- турации тканей, замыкая порочный круг [4].

В 2013 году R. Sambursky et al. на большой группе пациентов (206 человек), из которых 143 были с синдромом Шегрена, при помощи детек- тора InflammDry обнаружили повышенную активность ММП-9 в слезе и на поверхности глаза, которая приводит к десквамации эпителия роговицы и определяет клиническую картину и тяжесть заболевания [32].

В 2014 году M. Xue et al. определили актив- ность ММП-2 и ММП-9 на поверхности сино- виальных фибробластов, выделенных у 7 паци- ентов с ревматоидным артритом и 8 с остеоартри- том после замены коленного сустава, и доказа- ли, что ММП-2 и ММП-9 экспрессируются на поверхности клеток, способствуют выживанию, пролиферации, миграции и инвазии синовиаль- ных фибробластов при ревматоидном артрите, стимулируют воспаление и деградацию хряща [33].

В ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» на базе отдела глаукомы М.У. Арапиев и соавт. в 2015 году провели исследование 60 пациентов с глаукомой и подозрением на таковую. Анализ показал повышение системной продукции ММП-9 у пациентов с первичной открытоуголь- ной глаукомой вследствие изменений структу- ры компонентов экстрацеллюлярного матрикса, снижения эластических свойств роговицы, что в конечном итоге влияет на отток внутриглазной жидкости через дренажную зону и создает усло- вия для компрессионного повреждения аксонов ганглиозных клеток сетчатки [34].

На базе Мариинской больницы И.В. Брежская и соавт. в 2019 году провели работу, в которую включили 81 пациента с асептическими язвами роговицы различного генеза. Помимо хирургиче- ского лечения, оценивали и при необходимости корректировали протеолитический статус слезы. В результате авторы показали, что коллагеноли- тическая активность конъюнктивальной жидко- сти глаза с асептической язвой роговицы в сред- нем на 150–340% выше, чем у здоровых людей. Степень выраженности ферментативной агрес- сивности зависела от глубины развившейся язвы роговицы и ее этиологии, и была выше у больных с аутоиммунной патологией [5].

Тромбоциты как эндогенный источник тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ

Экспрессия ММП строго контролируется их тканевыми ингибиторами – ТИМП. Эти регуля- торные молекулы секретируются фибробласта- ми, макрофагами, эндотелиальными, гладко- мышечными клетками, рубцовой тканью, сино- виальными оболочками и тромбоцитами [35–37]. Тромбоциты содержат многочисленные α -грану- лы с биологически активными веществами.

T.W. Cooper et al. в 1985 году провели иссле- дование по изучению тканевого ингибитора коллагеназы тромбоцитарного происхождения. Ингибиторы коллагеназы, которые функцио- нально и иммунологически идентичны ингиби- торам, секретируемым дермальными фибробла- стами человека, были идентифицированы в ряде соединительных тканей человека, амниотической жидкости и сыворотке крови. Авторы изучили клеточные лизаты очищенных тромбоцитов, мононуклеарных клеток, гранулоцитов и эрит- роцитов на наличие иммунореактивного белка с помощью специфического иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления ингибитора кол- лагеназы человека. Оказалось, что только лизат тромбоцитов содержал ингибитор коллагеназы в количестве 225 нг/мг клеточного белка; дру- гие клеточные лизаты не содержали измеримых количеств ингибитора. Было показано, что содер- жание ингибитора в плазме составляет 46% от его показателя в сыворотке крови, а процесс сверты- вания крови приводит к 2-кратному увеличению концентрации ингибитора в сыворотке крови по сравнению с плазмой, что связано с его высвобо- ждением из α -гранул тромбоцитов. Так же ИФА с целью определения ингибитора коллагеназы был проведен с лизатом мегакариоцитов (пред- шественников тромбоцитов), и как оказалось, он содержал ингибитор в количестве 140 нг/мл. Таким образом было показано, что тромбоцитар- но-ассоциированный ингибитор вырабатывается эндогенно. Авторы отметили, что при участии ингибитора коллагеназы тромбоцитарного прои- схождения могут происходить различные пато- логические процессы. Например, при фиброзных заболеваниях, атеросклерозе действие тромбо- цитарного ингибитора может приводить к накоп- лению коллагена, способствуя тем самым воз- никновению этих сложных и многофакторных заболеваний [20].

В 1997 году T. Murate et al. рассмотрели воз- можную роль тромбоцитарных и мегакариоцитар-

ных ТИМП в развитии фиброза костного мозга. Они провели количественный анализ ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке у здоровых субъектов и у пациентов с низким или высоким количеством тромбоцитов. Уровни ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке у здоровых добровольцев составляли $101,1 \pm 13,3$ нг/мл и $82,7 \pm 26,3$ нг/мл соответственно. У пациентов с повышенным количеством тромбоцитов, например, при эссенциальном тромбоцитозе, истинной полицитемии и миелофиброзе, уровни ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови составляли $351,6 \pm 200,9$ нг/мл и $148,9 \pm 84,0$ нг/мл соответственно. Сывороточные уровни ТИМП-1 и ТИМП-2 у пациентов с низким уровнем тромбоцитов, например, при апластической анемии и идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, составляли $57,2 \pm 25,8$ нг/мл и $19,7 \pm 7,68$ нг/мл соответственно. По данным авторов, уровень ТИМП-1 в сыворотке статистически значимо коррелировал с количеством тромбоцитов во всех случаях, связь между уровнем ТИМП-2 в сыворотке крови и количеством тромбоцитов была не столь сильной. Иммуногистохимический метод выявил наличие ТИМП-1 и ТИМП-2 на мегакариocyтах и тромбоцитах, это подтверждает, что они являются богатыми источниками ТИМП. Авторы предположили, что ТИМП, высвобождаемые из мегакариocyтов и тромбоцитов, наряду с трансформирующим фактором роста бета (TGF- β) и тромбоцитарным фактором роста (PDGF), могут стимулировать пролиферацию фибробластов костного мозга и играть важную роль в процессах фиброза последнего [19].

В 2002 году, M.N. Holten-Andersen et al. сообщили, что пациенты с онкопатологией, которым проводили переливание крови во время операций по поводу солидных опухолей, имеют более высокий процент рецидивов заболевания и смертности. Они предположили, что причиной является тканевой ТИМП-1, присутствующий в больших количествах в тромбоцитах, который стимулирует рост клеток и ингибирует апоптоз и, следовательно, может рассматриваться как фактор, влияющий на прогрессию опухоли. Авторы измерили уровни ТИМП-1 в различных препаратах крови и в тромбоцитарной массе. Средние уровни ТИМП-1 в цельной крови и богатой тромбоцитами плазме были 41,6 и 139,8 мкг/л соответственно. В препаратах крови со сниженным более, чем на 99% содержанием тромбоцитов, ТИМП-1 обнаружить не удалось. Кроме того, уровень ТИМП-1 значительно увеличивался при длительном хранении препаратов, содержащих тромбоциты, что,

по-видимому, связано с их распадом и высвобождением ТИМП-1 из α -гранул [38, 39].

Опыт применения синтетических ингибиторов матриксных металлопротеиназ в различных областях медицины

В ходе изучения системы ММП–ТИМП и понимания важной роли ее дисбаланса в развитии многих заболеваний организма человека ученые разных направлений медицины стали разрабатывать синтетические ингибиторы ММП. К наиболее известным из них и применяемым в клинической практике относят апротинин, доксициклин, азитромицин и др.

Действие доксициклина как ингибитора ММП было продемонстрировано в экспериментальном исследовании, на модели глаукомы у кроликов, которым проводили трабекулэктомию. В послеоперационном периоде препарат вводили субконъюнктивально и в виде инстилляций. По результатам иммуногистохимического анализа было обнаружено повышение уровня ТИМП-1 и снижение ММП-9, что решало проблему чрезмерного фиброза фильтрационной подушки и определяло успех операции. Авторы подчеркивают, что местное применение доксициклина можно рассматривать как альтернативу митомицину-С при антиглаукоматозных операциях [17].

В 2010 году D. Li et al. провели исследование *in vitro* и показали, что в культивируемых эпителиальных клетках роговицы человека азитромицин подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов и ММП-1,3,9 дозозависимым образом [40]. В 2015 году L. Zhang et al. обнаружили, что местное применение 1% азитромицина у пациентов с синдромом сухого глаза снижало экспрессию ММП-9 через 4 недели по сравнению с контрольной группой [41].

Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов, таких как плазмин, трипсин, химотрипсин, калликреин. Данный препарат является сильным ингибитором ММП за счет супрессии пути активации металлопротеиназ плазмином. E. Lee, D.E. Vaughan в 1996 году установили, что плазминоген индуцирует секрецию ММП в культивируемых сосудистых гладкомышечных клетках, а апротинин ингибирует ее [42].

В 2008 году J. Orchard et al. опубликовали результаты клинического исследования, в котором апротинин вводили перисухожильно 430 субъектам при тендопатиях ахиллова сухожилия и надколенника. По данным опроса, пациенты, которые ранее получали инъекции корти-

Заключение

зола, отметили лучший клинический результат от терапии апротинином. При этом состояние 76% пациентов улучшилось, 22% сообщили об отсутствии изменений, и только 2% отмечали отрицательную динамику [14].

В 2018 году N. Ryosuke et al. провели исследование *in vitro*, где изучали серию хондральных, менисковых и синовиальных культур тканей пациентов с остеоартритом. Образцы обрабатывали цитокинами (ИЛ-1, ФНО- α), липополисахаридом (эндотоксин, являющийся медиатором воспаления) и апротинином. Результаты проведенной зимографии демонстрировали более высокие уровни ММП-2 и ММП-9 в образцах, обработанных цитокинами и липополисахаридом. Авторы пришли к заключению, что молекулярная структура сигнального каскада эндотоксина аналогична с ИЛ-1, именно поэтому липополисахарид индуцировал экспрессию ММП-2 и ММП-9. Напротив, применение апротинина способствовало снижению секреции ММП-2 и ММП-9 в культуральных тканях [43].

Кератопластика является операцией выбора при неотложных состояниях, таких как перфорация роговицы или угроза таковой. Несмотря на то, что сквозная кератопластика является рядовой операцией в клинической практике врача-офтальмолога, посттрансплантационные осложнения от замедленной эпителизации вплоть до кератолизиса встречаются у каждого третьего экстренного пациента.

Анализ литературы показывает, что матриксные металлопротеиназы могут играть существенную роль в процессах лизиса роговицы и трансплантата, а показатели иммунной системы у пациентов с кератолизисом недостаточно изучены.

Применение синтетического ингибитора матриксной металлопротеиназы – апротинина и лизата богатой тромбоцитами плазмы, который является источником тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 в высоких концентрациях, может рассматриваться как патогенетически обоснованный способ профилактики и лечения расплавления кератотрансплантата в условиях ургентной хирургии.

Список литературы

1. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):144–160. PMID: 33275949 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7)
2. Мороз З.И., Малюгин Б.Э., Горохова М.В., Ковшун Е.В. Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кросслинкинг модифицированного донорского материала. *Офтальмохирургия*. 2014;(2):29–32.
3. Целая Т.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. Трансплантация клеток слизистой оболочки полости рта при лечении лимбально-клеточной недостаточности. *Трансплантология*. 2022;14(1):68–78. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-68-78>
4. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В. Гидролитические ферменты слезной жидкости в норме и при патологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;(4):107–111.
5. Бржеская И.В., Сомов Е.Е. Коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости у здоровых людей и больных с асептической язвой роговицы различной этиологии. *Клиническая офтальмология*. 2018;18(2):77–80. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-77-80>
6. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Куликова И.Г., Шамхалова Х.М. Особенности локальной и системной продукции провоспалительных, хемотаксисных медиаторов и сосудистых факторов роста при пересадках роговицы высокого риска. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021;(1):20–28. <https://doi.org/10.14427/jirai.2021.1.20>
7. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;(2):3–16. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>
8. Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J Clin Immunol*. 2006;26(4):299–307. PMID: 16652230 <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9022-6>
9. Sen E, Balikoglu-Yilmaz M, Bozdog-Pehlivan S, Sungu N, Nur Aksakal F, Altinok A, et al. Effect of doxycycline on postoperative scarring after trabeculectomy in an experimental rabbit model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(5):399–406. PMID: 20874665 <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0064>
10. El-Shabrawi Y, Ardjomand N, Radner H, Ardjomand N. MMP-9 is predominantly expressed in epithelioid and not spindle cell uveal melanoma. *J Pathol*. 2001;194(20):201–206. PMID: 11400149 [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(200106\)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1096-9896(200106)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O)
11. Костылева О.И., Муштенко В.В., Колпаков А.В., Тимофеев Ю.С., Кушлинский Н.Е. Особенности экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при опухолях почки. *Лабораторная служба*. 2017;6(1):6–13. <https://doi.org/10.17116/labs2017616-13>
12. Клишова Е.В., Кондакова И.В., Чойзенов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. *Сибирский онкологический журнал*. 2003;(2):62–70.
13. Nakagawa R, Akagi R, Yamaguchi S, Enomoto T, Sato Y, Kimura S, et al. Single vs. repeated matrix metalloproteinase-13 knockdown with intra-articular short interfering RNA administration in a murine osteoarthritis model. *Connect Tissue Res*. 2018;60(4):335–343. PMID: 30345823 <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1539082>
14. Orchard J, Massey A, Brown R, Cardon-Dunbar A, Hofmann J. Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(7):1625–1632. PMID: 18449616 <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0254-z>
15. Керчева М.А., Рябова Т.Р., Гусакова А.М., Рябов В.В. Влияние доксициклина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;1(109):71–78. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-1-71-78>
16. Zandian M, Rahimian N, Soheili-far S. Comparison of therapeutic effects of topical azithromycin solution and systemic doxycycline on posterior blepharitis. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(7):1016–1019. PMID: 27500111 <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.07.14>
17. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Пономарев И.Н., Власова В.А., Павленко Ю.А. Опыт применения тромбофибринового сгустка богатой тромбоцитами плазмы при язвенном поражении роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(4S):15–21. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-15-21>
18. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Алексеева И.Б., Романова И.Ю. Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии. *Офтальмология*. 2018;15(4):388–393. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-388-393>
19. Murate T, Yamashita K, Isogai C, Suzuki H, Ichihara M, Hatano S, et al. The production of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in megakaryopoiesis: possible role of platelet- and megakaryocyte-derived TIMPs in bone marrow fibrosis. *Br J Haematol*. 1997;99(1):181–189. PMID: 9359522 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.3293146.x>
20. Cooper T, Eisen A, Stricklin G, Welgus H. Platelet-derived collagenase inhibitor: characterization and subcellular localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(9):2779–2783. PMID: 2986137 <https://doi.org/10.1073/pnas.82.9.2779>
21. Ченцова Е.В., Вериге Е.Н., Макаров П.В., Хазамова А.И. Кросслинкинг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(3):93–100. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
22. Simon M, Fellner P, El-Shabrawi Y, Ardjomand N. Influence of donor storage time on corneal allograft survival. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1534–1538. PMID: 15288984 <https://doi.org/10.1016/j.opht.2003.12.060>
23. Armitage W, Goodchild C, Matthew D, Gunn D, Hjortdal J, Lohan P, et al. High-risk corneal transplantation: recent developments and future possibilities. *Transplantation*. 2019;103(12):2468–2478. PMID: 31765363 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002938>
24. Di Zazzo A, Kheirikhah A, Abud T, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):816–827. PMID: 28012874 <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.12.010>

25. Williams KA, Coster DJ. The immunobiology of corneal transplantation. *Transplantation*. 2007;84(7):806–813. PMID: 17984831 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000285489.91595.13>
26. Tahvildari M, Emami-Naeini P, Omoto M, Mashaghi A, Chauhan SK, Dana R. Treatment of donor corneal tissue with immunomodulatory cytokines: a novel strategy to promote graft survival in high-risk corneal transplantation. *Sci Rep*. 2017;7:971. PMID: 28428556 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01065-z>
27. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М. Механизмы иммунорегуляции и трансплантационный иммунитет при пересадках роговицы. *Медицинская иммунология*. 2020;22(1):61–76. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOI-1768>
28. Amouzegar A, Chauhan S, Dana R. Alloimmunity and tolerance in corneal transplantation. *J Immunol*. 2016;196(10):3983–3991. PMID: 27183635 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600251>
29. Жданова Е.В., Костоломова Е.Г., Волкова Д.Е., Зыков А.В. Клеточный состав и цитокиновый профиль синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. *Медицинская иммунология*. 2022;24(5):1017–1026. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CCA-2520>
30. Coussens M, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chem Biol*. 1996;3(11):895–904. PMID: 8939708 [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(96\)90178-7](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(96)90178-7)
31. Fini M, Girard M. Expression of collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases by normal cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(9):1779–1788. PMID: 2170294
32. Sambursky R, Davitt W, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(1):24–28. PMID: 23307206 <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.561>
33. Xue M, Kelvey K, Shen K, Minhas N, March L, Park S, et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2270–2279. PMID: 24982240 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu254>
34. Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Слепова О.С., Балацкая Н.В. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(4):13–20.
35. Gavriovic J, Hembry R, Reynolds J, Murphy G. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) regulates extracellular type I collagen degradation by chondrocytes and endothelial cells. *J Cell Science*. 1987;87(Pt 2):357–362. PMID: 2821028 <https://doi.org/10.1242/jcs.87.2.357>
36. Welgus H, Campbell E, Bar-Shavit Z, Senior R, Teitelbaum S. Human alveolar macrophages produce a fibroblast like collagenase and collagenase like inhibitor. *J Clin Invest*. 1985;76(1):219–224. PMID: 2991337 <https://doi.org/10.1172/JCI111949>
37. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991;5(8):2145–2154. PMID: 1850705 <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.8.1850705>
38. Holten-Anderson M, Brunner N, Christensen I, Jensen V, Nielsen H. Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in blood transfusion components. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(3):223–230. PMID: 12088341 <https://doi.org/10.1080/003655102317475489>
39. Cui X, Ma Y, Wang H, Huang J, Li L, Tang J, et al. The anti-photoaging effects of pre- and post-treatment of platelet-rich plasma on UVB-damaged HaCaT keratinocytes. *Photochem Photobiol*. 2021;97(3):589–599. PMID: 33174201 <https://doi.org/10.1111/php.13354>
40. Li D, Zhou N, Zhang L, Ma P, Pflugfelder SC. Suppressive effects of azithromycin on zymosan-induced production of proinflammatory mediators by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5623–5629. PMID: 20538995 <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4992>
41. Zhang L, Su Z, Zhang Z, Lin J, Li DQ, Pflugfelder SC. Effects of azithromycin on gene expression profiles of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in the eyelid margin and conjunctiva of patients with meibomian gland disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(10):1117–1123. PMID: 26204109 <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2326>
42. Lee E, Vaughan D, Parikh S, Grodzinsky A, Libby P, Lark M, et al. Regulation of matrix metalloproteinases and plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by plasminogen in cultured human vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1996;78(1):44–49. PMID: 8603504 <https://doi.org/10.1161/01.res.78.1.44>
43. Chu SC, Yang SF, Lue KH, Hsieh YS, Wu CL, Lu KH. Regulation of gelatinases expression by cytokines, endotoxin, and pharmacological agents in the human osteoarthritic knee. *Connect Tissue Res*. 2004;45(3):142–150. PMID: 15512768 <https://doi.org/10.1080/03008200490506058>

References

1. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Global Health*. 2021;9(2):144–160. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7)
2. Moroz ZI, Malyugin BE, Gorochova MV, Kovschun EV. UV cross-linked donor corneas for penetrating keratoplasties in corneal perforations. *Ophthalmosurgery*. 2014;(2):29–32. (In Russ.).
3. Tselaya TV, Chentsova EV, Borovkova NV. Transplantation of cells of the oral mucosa in the treatment of limbal stem cell deficiency. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(1):68–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-68-78>
4. Chesnokova NB, Beznos OV. Hydrolytic enzymes in normal and pathologic tear fluid. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;(4):107–111. (In Russ.).
5. Brzheshkaya IV, Somov EE. Collagenolytic activity of conjunctival fluid in healthy people and patients with aseptic ulcer of the cornea of various etiologies. *Clinical ophthalmology*. 2018;(2):77–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-77-80>
6. Neroev VV, Balatskaya NV, Chentsova EV, Kulikova IG, Shamkhalova KhM. Features of local and systemic production of pro-inflammatory, chemoattractant mediators and vascular growth factors in high-risk corneal transplants. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2021;(1):20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.1.20>
7. Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYU. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;(2):3–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>
8. Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J Clin Immunol*. 2006;26(4):299–307. PMID: 16652230 <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9022-6>
9. Sen E, Balikoglu-Yilmaz M, Bozdog-Pehlivan S, Sungu N, Nur Aksakal F, Altinok A, et al. Effect of doxycycline on postoperative scarring after trabeculectomy in an experimental rabbit model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(5):399–406. <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0064>
10. El-Shabrawi Y, Ardjomand N, Radner H, Ardjomand N. MMP-9 is predominantly expressed in epithelioid and not spindle cell uveal melanoma. *J Pathol*. 2001;194:201–206. PMID: 11400149 [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(200106\)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1096-9896(200106)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O)
11. Kostyleva OI, Mushtenko VV, Kolpakov AV, Timofeev YS, Kushlinskii NE. Features of expression matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors and renal cancer. *Laboratory Service*. 2017;6(1):6–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2017616-13>
12. Klishe EV, Kondakova IV, Choyznov EL. Matriksnye metalloproteinazy v onkogeneze. *Siberian journal of oncology*. 2003;(2):62–70. (In Russ.).
13. Ryosuke N, Ryuichiro A, Satoshi Y, Takahiro E, Yusuke S, Seiji K, et al. Single vs. repeated matrix metalloproteinase-13 knockdown with intra-articular short interfering RNA administration in a murine osteoarthritis model. *Connect Tissue Res*. 2018;60(4):335–343. PMID: 30345823 <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1539082>
14. Orchard J, Massey A, Brown R, Cardon-Dunbar A, Hofmann J. Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(7):1625–1632. PMID: 18449616 <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0254-z>
15. Kercheva MA, Ryabova TR, Guskova AM, Ryabov VV. Influence of doxycycline on development of unfavorable left ventricular remodeling in patients with acute primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation. *Siberian Medical Review*. 2018;1(109):71–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-1-71-78>
16. Zandian M, Rahimian N, Soheilifar S. Comparison of therapeutic effects of topical azithromycin solution and systemic doxycycline on posterior blepharitis. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(7):1016–1019. PMID: 27500111 <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.07.14>
17. Fedoseeva EV, Chentsova EV, Borovkova NV, Ponomarev IN, Vlasova VA, Pavlenko YuA. Experience of using a thrombolytic plasma of platelet-rich plasma in ulcerative lesions of the cornea. *Russian ophthalmological journal*. 2021;14(4):15–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-15-21>
18. Fedoseeva EV, Chentsova EV, Borovkova NV, Alekseeva IB, Romanova IYu. Peculiarities of platelet rich plasma and its application in ophthalmology. *Ophthalmology*. (In Russ.). 2018;15(4):388–393. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-388-393>
19. Murate T, Yamashita K, Isogai C, Suzuki H, Ichihara M, Hatano S, et al. The production of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in megakaryopoiesis: possible role of platelet- and megakaryocyte-derived TIMPs in bone marrow fibrosis. *Br J Haematol*. 1997;99(1):181–189. PMID: 9359522 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.3293146.x>
20. Cooper T, Eisen A, Stricklin G, Welgus H. Platelet-derived collagenase inhibitor: characterization and subcellular localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(9):2779–2783. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.9.2779>
21. Chentsova EV, Verigo EN, Makarov PV, Khazamova AI. Cross-linking in the complex treatment of corneal ulceration and corneal grafting. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(3):93–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
22. Simon M, Fellner P, El-Shabrawi Y, Ardjomand N. Influence of donor storage time on corneal allograft survival. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1534–1538. PMID: 15288984 <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.12.060>
23. Armitage V, Goodchild C, Matthew D, Gunn D, Hjortdal J, Lohan P, et al. High-risk corneal transplantation: recent developments and future possibilities. *Transplantation*. 2019;103(12):2468–2478. PMID: 31765363 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002938>
24. Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud T, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):816–827. PMID: 28012874 <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.12.010>
25. Williams KA, Coster DJ. The immunobiology of corneal transplantation. *Transplantation*. 2007;84(7):806–813. PMID: 17984831 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000285489.91595.13>
26. Tahvildari M, Emami-Naeini P, Omoto M, Mashaghi A, Chauhan SK, Dana R. Treatment of donor corneal tis-

- sue with immunomodulatory cytokines: a novel strategy to promote graft survival in high-risk corneal transplantation. *Sci Rep*. 2017;7:971. PMID: 28428556 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01065-z>
27. Neroev VV, Balatskaya NV, Chentsova EV, Shamkhalova KhM. Mechanisms of immune regulation and transplantation immunity in corneal transplants. *Med Immunol*. 2020;22(1):61–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOI-1768>
28. Amouzegar A, Chauhan S, Dana R. Alloimmunity and tolerance in corneal transplantation. *J Immunol*. 2016;196(10):3983–3991. PMID: 27183635 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600251>
29. Zhdanova EV, Kostolomova EG, Volkova DE, Zykov AV. Cellular composition and cytokine profile of synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Med Immunol*. 2022;24(5):1017–1026. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CCA-2520>
30. Coussens M, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chem Biol*. 1996;3(11):895–904. PMID: 8939708 [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(96\)90178-7](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(96)90178-7)
31. Fini M, Girard M. Expression of collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases by normal cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(9):1779–88. PMID: 2170294
32. Sambursky R, Davitt W, Laskany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(1):24–28. PMID: 23307206 <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.561>
33. Xue M, Kelvey K, Shen K, Minhas N, March L, Park S, et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2270–2279. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu254>
34. Arapiev MU, Lovpache DN, Slepova OS, Balatskaya NV. Investigation of regulatory factors of the extracellular matrix and cornea-scleral biomechanical properties in physiological aging and primary open-angle glaucoma. *Nat J Glaucoma*. 2015;14(4):13–20. (In Russ.).
35. Gavriovic J, Hembry R, Reynolds J, Murphy G. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) regulates extracellular type I collagen degradation by chondrocytes and endothelial cells. *J Cell Sci*. 1987;87(2):357–362. PMID: 2821028 <https://doi.org/10.1242/jcs.87.2.357>
36. Welgus H, Campbell E, Bar-Shavit Z, Senior R, Teitelbaum S. Human alveolar macrophages produce a fibroblast like collagenase and collagenase like inhibitor. *J Clin Invest*. 1985;76(1):219–224. PMID: 2991337 <https://doi.org/10.1172/JCI111949>
37. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991;5(8):2145–2154. PMID: 1850705 <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.8.1850705>
38. Holten-Anderson M, Brunner N, Christensen I, Jensen V, Nielsen H. Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in blood transfusion components. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(3):223–230. PMID: 12088341 <https://doi.org/10.1080/003655102317475489>
39. Xiao C, Ma Y, Wang H, Huang J, Li L, Tang J, et al. The anti-photoaging effects of pre- and post-treatment of platelet-rich plasma on UVB-damaged HaCaT keratinocytes. *Photochem Photobiol*. 2021;97(3):589–599. PMID: 33174201 <https://doi.org/10.1111/php.13354>
40. Li D, Zhou N, Zhang L, Ma P, Stephen C. Pflugfelder suppressive effects of azithromycin on zymosan-induced production of proinflammatory mediators by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5623–5629. PMID: 20538995 <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4992>
41. Zhang L, Su Z, Zhang Z, Lin J, Li D-Q, Pflugfelder S. Effects of azithromycin on gene expression profiles of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in the eyelid margin and conjunctiva of patients with meibomian gland disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(10):1117–1123. PMID: 26204109 <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2326>
42. Lee E, Vaughan D, Parikh S, Grodzinsky A, Libby P, Lark M, et al. Regulation of matrix metalloproteinases and plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by plasminogen in cultured human vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1996;78(1):44–49. PMID: 8603504 <https://doi.org/10.1161/01.res.78.1.44>
43. Shu-Chen C, Shun-Fa Y, Ko-Huang L, Yih-Shou H, Chih-Lung W, Ko-Hsiu L. Regulation of gelatinases expression by cytokines, endotoxin, and pharmacological agents in the human osteoarthritic knee. *Connective Tissue Res*. 2004;45(3):142–150. PMID: 15512768 <https://doi.org/10.1080/03008200490506058>

Информация об авторах

**Ксения Валерьевна
Сироткина**

врач-офтальмолог, аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ,
<https://orcid.org/0009-0007-5148-1712>, sirotkina.ksen8@yandex.ru
50% – написание текста, поиск публикаций по теме статьи

**Екатерина Валериановна
Ченцова**

проф., д-р мед. наук, руководитель отдела травматологии и реконструктивной
хирургии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ,
<https://orcid.org/0000-0002-8394-1038>, chentsova27@yandex.ru
50% – научное редактирование

Information about the authors

Kseniya V. Sirotkina

Ophthalmologist, the Postgraduate of the Eye Trauma and Reconstructive Surgery
Department, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases,
<https://orcid.org/0009-0007-5148-1712>, sirotkina.ksen8@yandex.ru
50%, writing the text, search for publications on the topic of the article

Ekaterina V. Chentsova

Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Eye Trauma and Reconstructive Surgery
Department, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases,
<https://orcid.org/0000-0002-8394-1038>, chentsova27@yandex.ru
50%, scientific editing

Статья поступила в редакцию 09.03.2023;
одобрена после рецензирования 10.04.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on March 9, 2023;
approved after reviewing April 10, 2023;
accepted for publication June 28, 2023

Патология трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде

С.Э. Восканян¹, В.Е. Сюткин^{1,2}, А.И. Сушков^{✉1}, Ю.В. Восканян¹, А.Ю. Веселкова¹

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

✉ Автор, ответственный за переписку: Александр Игоревич Сушков, канд. мед. наук,
заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, sushkov.transpl@gmail.com

Аннотация

Ежегодно увеличивающееся количество трансплантаций печени и растущая популяция реципиентов, переживших ранний послеоперационный период, определяют актуальность изучения проблемы поздней дисфункции трансплантата. Многообразие возможных морфологических и функциональных нарушений пересаженной печени затрудняет их своевременную диагностику. Более того, у многих пациентов серьезное повреждение ткани трансплантата может длительно протекать без клинических проявлений и отклонений лабораторных параметров.

В статье приводится обзор и обобщение имеющихся данных о распространенности, структуре, факторах риска и прогностическом значении различных вариантов патологии печеночных трансплантатов, определяемых при гистологическом исследовании в отдаленные сроки после пересадки.

Ключевые слова: трансплантация печени, биопсия, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, хронический гепатит, идиопатический посттрансплантационный гепатит, отторжение трансплантата, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, рецидив заболевания

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Восканян Ю.В., Веселкова А.Ю. Патология трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде. *Трансплантология*. 2023;15(3):359–375. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-359-375>

Liver allograft pathology in the late post-transplant period

S.E. Voskanyan¹, V.E. Syutkin^{1,2}, A.I. Sushkov^{✉1}, Yu.V. Voskanyan¹, A.Yu. Veselkova¹

¹ State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 23 Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia;

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

✉Corresponding author: Alexander I. Sushkov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, sushkov.transpl@gmail.com

Abstract

Annually increasing quantity of liver transplants and the growing population of long-survived recipients determine the relevance of late allograft dysfunction study. Variety of morphological and functional disorders of the transplanted liver complicates their timely diagnostics. Moreover, in some patients, serious graft damage may proceed for a long time without clinical manifestations and laboratory abnormalities.

The review summarizes the structure, prevalence, risk factors and prognostic value of different liver allograft pathology determined by histological examination in the long term after transplantation.

Keywords: liver transplantation, biopsy, non-alcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis, idiopathic post-transplantation hepatitis, graft rejection, fibrosis, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, recurrence

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Voskanyan SE, Syutkin VE, Sushkov AI, Voskanyan YuV, Veselkova AY. Liver allograft pathology in the late post-transplant period. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):359–375. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-359-375>

АБП – алкогольная болезнь печени
АИГ – аутоиммунный гепатит
АМА – антимитохондриальные антитела
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДСА+ – донор-специфические антитела
ИМТ – индекс массы тела
ИПГ – идиопатический посттрансплантационный гепатит
МАЖБТ – метаболически-ассоциированная жировая болезнь трансплантата
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ООА – отторжение, опосредованное антителами

ПБХ – первичный билиарный холангит
ПППД – противовирусный препарат прямого действия
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПТМС – посттрансплантационный метаболический синдром
ре-ТП – ретрансплантация печени
РТПДВ – реципиенты трансплантата печени, полученного в детском возрасте
ТП – трансплантация печени
ТЭ – транзитная эластография
ФПП – функциональные печеночные пробы
ХО – хроническое отторжение
ЦП – цирроз печени

Введение

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным способом лечения больных с терминальными стадиями диффузных заболеваний печени и фульминантной печеночной недостаточностью. В настоящее время 10-летняя выживаемость взрослых реципиентов в большинстве стран достигает 70% [1, 2]. Несмотря на несомненные успехи трансплантологии в последние десятилетия, риск умереть в возрасте моложе 75 лет среди реципиентов трансплантационной печени, переживших первый год после трансплантации, в 5,8 раза превышает

таковой по сравнению с общей популяцией [3]. Структура заболеваемости и смертности реципиентов печени значительно изменилась за три последних десятилетия. Эти изменения вызваны достижениями в лечении вирусных гепатитов В и С, а также с увеличением доли пациентов, нуждающихся в ТП из-за терминальных стадий жировой болезни печени в условиях эпидемии ожирения [4].

Смертность в отдаленном посттрансплантационном периоде может быть связана как с патологией трансплантата, так и внепеченочными причинами (инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, злока-

чественные новообразования). Обычно патология трансплантата клинически проявляется эпизодами так называемой «поздней дисфункции трансплантата».

С клинической точки зрения дисфункция трансплантата является следствием возвратных (recurrent) или появившихся вновь (de novo) болезней трансплантата, отторжения или «идиопатического хронического воспаления». С гистологической точки зрения можно выделить несколько вариантов патологии трансплантата, таких как жировая болезнь (стеатоз, стеатогепатит), хронический гепатит, потеря желчных протоков вследствие иммунного или ишемического повреждения, и, как результат, – фиброз и цирроз трансплантата. Все эти процессы могут протекать как с увеличением активности ферментов печени и содержания билирубина, так и с нормальными или субнормальными значениями функциональных печеночных проб (ФПП).

В конце прошлого века в клинической трансплантологии получили широкое распространение так называемые протокольные биопсии трансплантата. На основании регулярных гистологических исследований, проводившихся с определенной периодичностью, изучалось естественное течение посттрансплантационного периода, ответ на терапию отторжения, проводилась ранняя диагностика возврата болезни в трансплантате. Опыт, накопленный в ходе этих исследований, позволил прийти к нескольким заключениям.

Серьезные гистологические изменения в трансплантатах, полученных реципиентами за много лет до исследования, могут не сопровождаться клиническими проявлениями дисфункции трансплантата и/или отклонениями функциональных печеночных тестов. При протокольных биопсиях печени, выполненных на фоне нормальных печеночных проб через несколько лет после ТП, могут быть обнаружены латентно текущие заболевания, такие как возврат аутоиммунных болезней, прогрессирующий фиброз, хроническое отторжение или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Раннее выявление повреждения трансплантата позволяет лучше контролировать адекватность иммуносупрессивной терапии, избегая ее избыточности или недостаточности, что приводит к увеличению выживаемости трансплантатов и реципиентов. Были описаны такие латентно текущие процессы, как идиопатический посттрансплантационный гепатит (ИПГ), узловатая регенеративная гиперплазия, периси-

нусоидальный фиброз, дилатация синусоидов, гранулематоз и пелиоз трансплантата.

Цель. Обобщить имеющиеся литературные данные о патологии трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде у реципиентов с нормальными и измененными функциональными печеночными пробами.

Жировая болезнь трансплантата

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее быстрорастущим показателем к ТП во всем мире и обещает стать главным показателем в ближайшем будущем. На момент написания настоящего обзора проблема НАЖБП, как причины цирроза печени (ЦП) в России менее актуальна, чем в странах Европы и Северной Америки. Лидирующими причинами, приводящими к ТП, продолжают оставаться терминальные стадии вирусных гепатитов и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Тем не менее, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является ведущей причиной развития ГЦР без цирроза печени, и, таким образом, приводит к увеличению пула потенциальных реципиентов.

Реципиенты печени (независимо от причины ТП) предрасположены к развитию посттрансплантационного метаболического синдрома (ПТМС) и метаболически-ассоциированной жировой болезни трансплантата (МАЖБТ). Предполагается, что основной механизм развития МАЖБТ связан с резистентностью к инсулину. К факторам риска ПТМС и МАЖБТ относят ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, злоупотребление алкоголем и стеатоз донорского органа [5, 6]. Из-за побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов (ингибиторы кальциневрина, глюкокортикостероиды), а также сопутствующих компонентов ПТМС, реципиенты трансплантата подвергаются риску развития НАЖБП/МАЖБТ de novo [6]. Те реципиенты, которые были оперированы по поводу НАЖБП, особенно подвержены риску возврата заболевания [7].

Имеется ряд сообщений, согласно которым частота НАЖБП трансплантата (как возвратной, так и вновь возникшей) велика. К сожалению, истинный масштаб этой проблемы остается неуточненным. Большинство существующих данных получены на основании одноцентровых ретроспективных исследований с различными критериями включения и исключения и различными временными рамками для оценки результатов [6, 8–10]. Биопсия печени остается «золотым стан-

дартом» диагностики. Так, группа исследователей из Клиники Мейо (Рочестер, США; 2019) проанализировала исходы 588 ТП, проведенных в 1999–2006 гг. [11]. Через 10 лет наблюдения стеатоз трансплантата развился у 78% реципиентов, трансплантированных по поводу НАЖБП и у 45% по несвязанным с НАЖБП причинам. В другом исследовании среди реципиентов с возвратной НАЖБП, диагностированной на основании неинвазивных методов, при гистологическом исследовании, выполненном через 3–5 лет после ТП от живого донора, у 35% выявлен НАСГ, сопровождающийся фиброзом 1–2-й степени [12].

Недавно был опубликован метаанализ, охватывавший 17 ретроспективных исследований, включавших 2378 пациентов. В 7 исследованиях оценивалась частота возврата НАЖБП/НАСГ, в 3 – частота возникновения НАЖБП/НАСГ de novo и в 7 исследованиях оценивались оба варианта НАЖБП. Частота возврата НАЖБП к 1-му и 3-му годам и через 5 и более лет составляла 59%, 57% и 82% соответственно; частота НАЖБП de novo – 67%, 40% и 78%. Частота возврата НАСГ к 1-му и 3-му годам и через 5 и более лет составляла 53%, 57%, и 38%; частота развития НАСГ de novo – 13%, 16% и 17%. Наиболее значимыми факторами риска развития стеатоза и стеатогепатита трансплантата являлись индекс массы тела (ИМТ) и гиперлипидемия [13]. Оба этих фактора относятся к числу модифицируемых. Клиницистам следует сосредоточиться на коррекции массы тела и дислипидемии, которые нередко встречаются у реципиентов печени. Несмотря на заметные различия в критериях включения и исключения и продолжительности наблюдения в различных исследованиях, возврат как НАЖБП, так и НАСГ наблюдался более чем у половины всех реципиентов, начиная с первого года после ТП. Особую озабоченность вызывает тот факт, что частота развития НАЖБП de novo после ТП также была чрезвычайно высокой: 5-летняя заболеваемость составила 78%.

В другом метаанализе изучалась только НАЖБП, развившаяся de novo [14]. Анализ охватывал 12 исследований, включавших 2166 человек. Во всех случаях диагноз основывался на гистологическом исследовании ткани печени. Частота развития НАЖБП de novo составила 26% (95% ДИ [20;31]), а НАСГ – только 2% (95% ДИ [0;3]). Наибольшая частота НАЖБП de novo была выявлена у реципиентов, перенесших ТП по поводу алкогольного цирроза (37%) и криптогенного цирроза (35%), а также у реципиентов,

принимавших такролимус (26%). При этом риски развития НАЖБП у реципиентов, принимавших такролимус и циклоспорин, были сопоставимы.

Доля больных с криптогенным циррозом среди пациентов, ожидающих ТП, по-прежнему достаточно велика [1, 2]. Криптогенный цирроз, по-видимому, большей частью является недиагностированным алкогольным циррозом, исходом аутоиммунного гепатита и «выгоревшего» НАСГ [15]. Этиологическая структура криптогенного цирроза остается неуточненной. В случае выявления патологии трансплантата, не связанной с приобретенными инфекциями, ишемией или недостаточностью иммуносупрессии, можно косвенно судить о возврате какой именно болезни идет речь.

Несмотря на значительное число реципиентов, включенных в метаанализы, авторы подчеркивают их низкую доказательную силу из-за высокой неоднородности исследований. Отсутствуют единые критерии диагностики НАЖБП, НАСГ, выраженности жирового гепатоза и его характеристик (крупнокапельный, мелкокапельный).

Исследователи из Франции изучили влияние гистологических признаков повреждения трансплантата печени на качество жизни реципиентов через 10 лет после ТП. Обследованы 72 реципиента. Фиброз трансплантата был обнаружен у 38 (53%) из них, причем у 9 (13%) был выявлен выраженный фиброз (F3) или цирроз трансплантата. Стеатоз обнаружен у трети реципиентов, преимущественно крупнокапельный, с поражением, в среднем, $19 \pm 17\%$ паренхимы трансплантата, и был связан с худшим показателем качества жизни по нескольким оценкам опросника. У реципиентов с признаками стеатоза трансплантата наблюдалась более высокая частота фиброза, чем у реципиентов без признаков жировой болезни трансплантата [16].

Стеатоз и стеатогепатит чаще встречаются у реципиентов, которые возвращаются к злоупотреблению алкоголем, по сравнению с реципиентами, отказавшимися от алкоголя после ТП [17–20]. Тем не менее, стеатоз и стеатогепатит не являются специфическими признаками употребления алкоголя; у реципиентов, не употребляющих алкоголь, их наличие может быть связано с ПТМС, а не с нераспознанной алкогольной интоксикацией. В любом случае признаки стеатоза трансплантата печени или стеатогепатита, выявленные при гистологическом исследовании, должны настораживать врача в плане более тща-

тельного поиска возврата к злоупотреблению алкоголем.

Хронический гепатит

Хронический гепатит в пересаженной печени является таким же типическим патологическим процессом, как и жировая болезнь. Его причинами могут являться вирусные и иммуно-опосредованные (ауто- и аллоиммунные) заболевания. Отсутствие адекватной профилактики инфекции HBV после ТП может приводить к реактивации вируса в донорской печени на фоне иммуносупрессивной терапии [21]. До недавнего времени важной причиной развития различных патологических процессов в трансплантате печени являлся гепатит С, вносящий весомый вклад в структуру патологии трансплантата и смертность реципиентов. С введением в рутинную клиническую практику противовирусных препаратов прямым действием (ПППД) доля больных с возвратным гепатитом С после ТП неуклонно снижается за счет эрадикации инфекции на предоперационной стадии. А те немногочисленные случаи возвратного гепатита С, которые по-прежнему наблюдаются у реципиентов печени, обычно излечиваются в раннем посттрансплантационном периоде. Тем не менее, влияние на состояние трансплантата (особенно выраженность фиброза) длительно сохранявшейся инфекции HCV, у реципиентов, которые были оперированы в эпоху до широкого внедрения в рутинную практику ПППД, изучено недостаточно. В ряде случаев на фоне иммуносупрессивной терапии при инфицировании HCV образование антител замедленно. Дифференциальная диагностика дисфункции трансплантата в различные сроки после ТП должна включать обязательное определение РНК HCV [22]. Наиболее сложной диагностической проблемой среди хронических вирусных гепатитов трансплантированной печени является хронический гепатит Е [23]. Отсутствие коммерческих тест-систем для определения генома HEV в крови и тканях не позволяет проводить рутинное выявление вируса у реципиентов печени с клинической и гистологической картиной хронического гепатита. Специфические гистологические признаки этой инфекции отсутствуют.

ИППГ является обобщающим термином для необъяснимого иными причинами портального и/или лобулярного воспаления в трансплантате печени. К главным признакам ИППГ относят преимущественно мононуклеарные (лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки) порталь-

ные воспалительные инфильтраты, без повреждения желчных протоков или портального венулита. Эти изменения могут сопровождаться межуточным или внутридольковым воспалением с точечными или сливными некрозами различной степени выраженности [24].

Хотя термин «идиопатический» подразумевает, что причина не уточнена, появляется все больше данных, позволяющих предположить, что многие случаи ИППГ представляют собой иммунную реакцию. У большинства реципиентов с ИППГ выявляются ауто- и/или алло-антитела, которые взаимодействуют с гепатоцитами и/или холангиоцитами донора. Более чем у четверти реципиентов, у которых имеется выраженное портальное воспаление, в крови присутствуют антинуклеарные антитела и/или антитела к гладкой мускулатуре [25]. В анамнезе у этих реципиентов имеют место эпизоды клеточного отторжения; признаки острого или хронического отторжения могут быть выявлены при тщательном гистологическом исследовании. Кроме того, у тех реципиентов, которые получают поддерживающие дозы глюкокортикостероидов, воспаление и фиброз менее выражены, что позволяет предположить, что ИППГ может представлять собой хроническое вялотекущее отторжение, протекающее под маской гепатита [26–28].

Промежуточный итог в дискуссии о причинах развития ИППГ подвела рабочая группа экспертов Banff, опубликовавшая в 2016 году согласованное мнение по итогам работы XI, XII и XIII конференций, посвященных обсуждению отторжения, опосредованного антителами (ООА) [28]. «Большинство случаев ИППГ в настоящее время классифицируются как позднее Т-клеточное отторжение и/или хроническое ООА у пациентов, у которых имеются донор-специфические антитела (ДСА+)». Важно отметить, что экспертное сообщество ввело некоторое единообразие в терминологию, используемую для описания процессов, связанных с отторжением трансплантата печени (таблица).

Многие авторы отмечали связь между ДСА против донорских HLA и прогрессирующим фиброзом, приводящим к дисфункции трансплантата и его потере [30–33]. Исследователи из Германии недавно опубликовали результаты анализа, в который были включены все пациенты, обратившиеся после ТП, выполненной с 1989 по 2016 год. Исследования антител к HLA реципиента и донора (ДСА) были проведены у 291 и 271 реципиентов соответственно. Авторы

установили, что наличие антител к HLA и ДСА коррелировали с гистологическими признаками воспаления (ОШ: 4,43; 95% ДИ [1,67;12,6]; $p=0,0035$), активностью аминотрансфераз, но не с выраженностью фиброза трансплантата [34]. Напротив, итальянским исследователям не удалось подтвердить наличие связи между ДСА и воспалением или фиброзом трансплантата печени при ретроспективном анализе 134 биоптатов печени, полученных от 94 реципиентов. Частота выявления ДСА зависела от времени, прошедшего с момента ТП. В сроки от 1 до 3 лет ДСА выявлялись у 1 реципиента (7%), от 4 до 9 лет – у 5 реципиентов (36%); более 10 лет – у 8 реципиентов (57%) [35].

Таблица. Обновленная терминология [29]

Table. Updated terminology [29]

Устаревшая терминология	Новая (предпочтительная) терминология
Гуморальное отторжение	Отторжение, опосредованное антителами
(Острое) клеточное отторжение	Отторжение, опосредованное Т-клетками
Аутоиммунный гепатит de novo	
Плазмоцитарное (плазмоклеточное) отторжение	Плазмоклеточный гепатит

Исследователи из Киото (Япония) проанализировали результаты протокольных биопсий трансплантатов печени через 5–20 лет после ТП у реципиентов трансплантата печени, полученного в детском возрасте (РТПДВ) [36]. Авторы обнаружили существенную корреляцию между ДСА и фиброзом 3-й и 4-й стадии. При этом степень воспаления в предшествующей биопсии у реципиентов с ДСА была значительно выше, чем без ДСА. В то же время исследования, проведенные в клинике Мейо (США) показали, что воспаление у пациентов с ДСА не отличается по степени выраженности от такового у пациентов без ДСА [37], а аллореактивность Т-клеток у реципиентов печени снижена, независимо от наличия у них ДСА [37]. Наконец, M. Vij et al. (2022) опубликовали подробный обзор, посвященный ИПГ и фиброзу трансплантата как следствию вялотекущего ООА [24].

Имеются сообщения противоположного характера. Так, группа исследователей из Барселоны недавно опубликовала результаты анализа биопсий и транскриптомного профиля ткани печени, полученного у взрослых реципи-

ентов, наблюдавшихся после ТП более 10 лет. Из исследования были исключены реципиенты с возвратом заболевания печени, билиарными или сосудистыми осложнениями, хроническим отторжением и отклонениями ФПП. Наиболее часто наблюдаемым патологическим паттерном было портальное воспаление с разной степенью фиброза, присутствующее в 67% биоптатов. При этом профиль экспрессии генов ткани печени у большей части этих пациентов напоминал профиль отторжения, опосредованного Т-клетками. В образцах с наиболее высоким уровнем экспрессии генов, связанных с отторжением, при дальнейшем наблюдении развивалось прогрессирующее повреждение печени. Тот факт, что генные модули, коррелирующие с портальным воспалением и активностью межклеточного гепатита, были характерны для транскриптома отторжения, опосредованного Т-клетками печени, может свидетельствовать против существенной роли ООА в развитии ИПГ. Большинство пациентов, включенных в это исследование, получали очень низкие дозы иммуносупрессивной терапии [25]. Эта публикация ставит вопрос о месте неспецифических и клинически часто игнорируемых гистологических находок как признаков субклинического отторжения, по сути нового заболевания отдаленного посттрансплантационного периода. Признание субклинического отторжения распространенным и клинически значимым состоянием заставляет пересмотреть отношение к адекватности современной иммуносупрессивной терапии.

G. Mells et al. (2009) ретроспективно проанализировали результаты протокольных биопсий, выполненных взрослым реципиентам с нормальными показателями ФПП [38]. Авторы сравнили частоту развития хронического гепатита у реципиентов, перенесших ТП по поводу алкогольной болезни печени (АБП) с одной стороны (60 человек), и аутоиммунного гепатита (АИГ; 28 человек) или первичного билиарного холангита (ПБХ; 147 человек) – с другой. Медиана наблюдения после ТП составила 2–3 года. Идиопатический посттрансплантационный гепатит наблюдался в 28%, 18% и 34% случаев АБП, АИГ и ПБХ соответственно. Фиброз присутствовал в 65% случаев АБП с ИПГ (18% всех случаев АБП), в 60% случаев АИГ с ИПГ (11% всех случаев АИГ) и в 63% случаев ПБХ с ИПГ (24% всех случаев ПБХ). Интересно, что хронический гепатит одинаково часто развивался у реципиентов, перенесших ТП по поводу иммуноопосредованных заболеваний (АИГ и ПБХ), и у реципиентов, перенесших ТП

по поводу неиммуноопосредованного заболевания (АБП). В этой когорте пациентов с нормальными ФПП нормальная или почти нормальная гистология печени была зарегистрирована в 30%, 29% и 24% случаев АБП, АИГ и ПБХ соответственно.

Возврат АИГ после ТП наблюдается у 17–42% пациентов [39, 40]. Аутоантитела в крови реципиента обычно длительно сохраняются после ТП. Гистологическая картина АИГ имеет сходство с острым клеточным отторжением; лечение обоих заболеваний подразумевает усиление иммуносупрессии. До появления современных ПППД возврат АИГ являлся третьей по частоте причиной потери трансплантата (после рецидива гепатита С и первичного склерозирующего холангита (ПСХ)) среди всех возвратных болезней печени [41]. При этом продолжительность течения болезни до потери трансплантата была существенно короче, чем при других возвратных заболеваниях (медиана 525 дней). Возврат АИГ у реципиентов, перенесших ретрансплантацию печени (ре-ТП), наблюдался в 50–67% случаев [42].

Возврат к злоупотреблению алкоголем у реципиентов печени, трансплантированных по поводу алкогольной болезни печени, приводит к снижению выживаемости трансплантатов и реципиентов. Возврат к употреблению алкоголя встречается у 10–42% реципиентов [43]. Недавно проведенное исследование у реципиентов с дисфункцией трансплантата на фоне возврата к употреблению больших количеств алкоголя выявило, что алкогольный гепатит обуславливал клиническую картину только у 50% из них. В остальных случаях имело место острое или хроническое отторжение, связанное с низкой приверженностью к приему иммуносупрессивных препаратов [44].

Очевидна необходимость уточнения этиологии выявленных гистологических аномалий, особенно у реципиентов с клинически бессимптомным течением и хорошей функцией трансплантата. Можно предполагать, что большинство случаев посттрансплантационного хронического гепатита, исключая вирусные причины, имеют в основе иммунную патологию (возвратный или *de novo* АИГ, позднее отторжение с атипичными признаками), усиление иммуносупрессии может быть оправдано. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли иммуносупрессии в лечении хронического гепатита трансплантата.

Фиброз трансплантата

Фиброз трансплантата представляет собой избыточное накопление белков внеклеточного

матрикса (включая коллаген) в пересаженной печени вследствие активации звездчатых клеток и портальных фибробластов в ответ на хроническое повреждение (инфекционные агенты, алкоголь, ксенобиотики, ауто- или аллоиммунное воспаление или нарушение оттока желчи). Прогрессирующий фиброз трансплантата может привести к циррозу трансплантата и его потере.

В последние годы широкое применение в рутинной клинической практике получили неинвазивные способы оценки фиброза печени, которые включают ряд показателей, основанных на определении биомаркеров в крови, а также инструментальную (ультразвуковую или магнитно-резонансную) оценку плотности печени – эластографию [45]. Основной проблемой применения этих методов является необходимость валидации каждого из них в большой популяции больных, которым проведено адекватное гистологическое исследование ткани печени (в идеале – с морфометрией, или, по крайней мере, полуколичественной оценкой фиброза по одной из принятых шкал). Высокие результаты измерения плотности печени могут быть обусловлены не только фиброзом, но также стеатозом, воспалительной инфильтрацией, холестазом, застоем крови в синусоидах [46].

Наиболее изученным и относительно хорошо валидированным методом эластографии является эластография сдвиговой волной (транзиентная эластография (ТЭ)) [47]. Данный метод позволяет разграничить больных с минимальным и выраженным фиброзом (циррозом) печени, но хуже применим для точного определения стадии фиброза по одной из общепринятых полуколичественных шкал. Но даже в рамках наиболее изученной нозологии – гепатита С, результаты ТЭ существенно отличаются у иммунокомпетентных пациентов и реципиентов печеночного трансплантата [48].

Биопсия остается «золотым стандартом» в диагностике фиброза трансплантата печени. Имеется значительное число публикаций, посвященных изучению выраженности фиброза трансплантата, основанных на результатах протокольных биопсий. В настоящее время многие центры отказались от выполнения протокольных биопсий в отсутствие клинических и лабораторных признаков дисфункции трансплантата. Кроме того, значительное число исследований выполнено у РТПДВ. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, продолжительность жизни РТПДВ выше, чем взрослых реципиентов. Имеются рабо-

ты, в которых оценивается 25-летний катамнез РТПДВ [49]. Во-вторых, в этой группе больных чаще выполняется минимизация иммуносупрессии вплоть до полной ее отмены. Кроме того, показаниями к ТП в детстве в основном являются болезни, которые не рецидивируют после ТП. Нам представляется особенно важным изучить с клинической и гистологической точки зрения отдаленные исходы ТП, выполненные взрослым больным.

Подробный обзор исследований, посвященных изучению взаимосвязи ИПГ и фиброза трансплантата у РТПДВ, проведен D. Kelly et al. (2016). В 12 исследованиях, опубликованных с 2005 по 2014 год проанализировано от 24 до 164 протокольных биопсий, выполненных в сроки от 1 года до 10 лет с момента ТП [50]. Так, Н.М. Evans et al. (2006) изучили 164 биопсии, выполненные 158 РТПДВ, через 1, 5 и 10 лет после ТП. Частота ИПГ составила 22%, 43% и 64% через 1, 5 и 10 лет соответственно. Частота и тяжесть фиброза также увеличивались со временем: у 52%, 81% и 91% реципиентов выявлялся фиброз через 1, 5 и 10 лет соответственно. Через 10 лет с момента ТП у 50% реципиентов выявлялся мостовидный фиброз или цирроз печени. Исследователями была выявлена существенная взаимосвязь между хроническим гепатитом и фиброзом трансплантата [51].

Исследования авторов из США и Финляндии также выявляют корреляцию между степенью воспаления и тяжестью фиброза трансплантата у РТПДВ [52, 53]. Связь между ИПГ и прогрессирующим фиброзом была продемонстрирована во многих исследованиях. Интересны дизайн и результаты исследования ученых из Бельгии, которые изучали временную связь воспаления и фиброза, на основании последовательных биопсий трансплантата (всего 5 биопсий за 10 лет). Авторы показали, что главным предиктором фиброза трансплантата является портальное воспаление, наблюдаемое в предыдущей биопсии. Причем тяжесть воспаления коррелировала с риском развития фиброза в последующей биопсии [54]. Более того, авторы выявили генетическую предрасположенность к развитию фиброза трансплантата. Они показали, что аллель HLA-DRB1*03/04 и ДСА класса II ассоциированы с портальным фиброзом. Портальные тракты являются иммунологически активными зонами с высокой концентрацией звездчатых клеток, которые в условиях воспаления обладают профиброгенными свойствами, а в состоянии

покоя – фибринолитическими. Авторы предположили, что фиброз, вызванный воспалением, которое опосредуется ДСА, ограничен портальными трактами.

Напротив, по результатам исследования R. Scheenstra et al. (2009) фиброз трансплантата у РТПДВ не был связан ни с воспалительными изменениями, характерными для хронического гепатита, ни с признаками отторжения. Частота выявления портального фиброза через 1, 3, 5 и 10 лет после ТП составила 31%, 48%, 65% и 69% соответственно. При этом в большинстве случаев у реципиентов с фиброзом печени сохранялись нормальные или близкие к норме показатели ФПП. Частота выявления тяжелого фиброза увеличивалась с 10% через 5 лет до 29% через 10 лет. Напротив, портальный фиброз трансплантата оказался ассоциирован с такими факторами, как длительное время холодной ишемии, ранний возраст на момент ТП, высокое соотношение возраста донора и реципиента и использование трансплантатов доли/сегмента печени [55]. Существуют и другие исследования, в которых связь между хроническим гепатитом и портальным фиброзом не была подтверждена.

В последующие после публикации обзора D. Kelly et al. годы (с 2016 по 2022) был выполнен ряд аналогичных исследований. Исследователи из Польши проанализировали результаты 61 протокольной биопсии печени у 61 РТПДВ через 9–17 лет (медиана 12 лет) после ТП. Различные патоморфологические отклонения были обнаружены более чем у половины реципиентов, причем в большинстве случаев – на фоне нормальных лабораторных показателей. Фиброз трансплантата (3 и более баллов по шкале Ishak) выявлен у 17 реципиентов, причем у 7 из них (11,5%) имел место тяжелый фиброз (Ishak 5–6) [56]. Авторы не обнаружили никаких отклонений в 26 биоптатах (42,6%). Ни у одного из реципиентов не было признаков острого или хронического отторжения. В 23 образцах (37,7%) имели место неспецифические лимфоидные инфильтраты.

Недавно исследователи из Великобритании опубликовали результаты гистологического исследования 460 удаленных трансплантатов печени у 276 взрослых и 118 детей, которым проводилась ре-ТП с 1987 по 2014 год. Особый интерес представляет анализ подгруппы реципиентов, которым ре-ТП проведена в отдаленные (более 10 лет после ТП) сроки. У взрослых реципиентов наиболее частой причиной, приведшей к ре-ТП, был возврат первоначального

заболевания печени (54%), за которым следовали ИПГ (19%) и тромбоз печеночной артерии (15%). У РТПДВ основными причинами ре-ТП в отдаленные сроки были ИПГ (40%); осложнения со стороны желчевыводящих путей (20%) и хроническое отторжение (15%). По продолжительности течения с момента ТП до ре-ТП ИПГ занимал первое место у РТПДВ (10,8 года) и второе – у взрослых (8,7 года) после рецидива аутоиммунного заболевания печени. Среди возвратных заболеваний печени главной причиной являлся гепатит С. В связи с успехами в лечении гепатита С ИПГ станет основным показанием к поздней ре-ТП не только у РТПДВ, но и у взрослых [57].

У реципиентов трансплантата печени можно выделить три основных варианта фиброза трансплантата: портальный, синусоидальный и перивенулярный (центролобулярный). Патогенез и клиническое значение этих форм фиброза изучены недостаточно. Возможно, большая выраженность перивенулярного и синусоидального фиброза у реципиентов печени в отдаленном посттрансплантационном периоде по сравнению с иммунокомпетентными больными хроническими заболеваниями печени обуславливает более высокие показатели ТЭ при одинаковых оценках METAVIR.

Общепринятые системы оценки стадии фиброза собственной печени позволяют корректно оценить только портальный фиброз, но не другие варианты фиброза трансплантата [58–60]. Это потребовало разработки и валидации отдельной шкалы оценки выраженности фиброза в трансплантационной печени. В 2012 году бельгийские ученые предложили шкалу (LAF), в которой по отдельности (от 0 до 3 баллов) оценивались выраженность фиброза портальных трактов, фиброза синусоидов и фиброза вокруг центральных вен. На основании этих оценок рассчитывался суммарный показатель фиброза трансплантата (0–9 баллов) [61]. Оценка LAF показала хорошую воспроизводимость при повторных исследованиях одним и разными экспертами, а также более высокую корреляцию с количественным определением фиброза при морфометрии, чем показатели фиброза METAVIR или Ishak. Результаты последующих исследований той же группы ученых подтвердили, что LAF может быть полезным инструментом при оценке динамики прогрессирования фиброза в серийных биопсиях трансплантата печени [62]. К сожалению, применимость LAF изучена только в популяции РТПДВ (хотя и в отдаленные – до 20 лет – сроки после ТП). Мы

полагаем необходимым изучить применимость LAF во взрослой популяции реципиентов печени.

Если в развитии портального фиброза можно предполагать роль хронического гепатита (ИПГ или возврат болезни печени в трансплантате), либо факторов, ассоциированных с трансплантацией [55], то причины развития перивенулярного и синусоидального фиброза еще менее изучены.

V. Fouquet et al. (2005) обнаружили перивенулярный фиброз у 22% реципиентов с нормальной функцией трансплантата, получавших иммуносупрессивную терапию, через 10 лет после ТП [63]. Практически идентичные результаты через много лет опубликовали M. Markiewicz-Kijewska et al. (2021), которые обнаружили перивенулярный фиброз у 21,3% РТПДВ [56]. H. Egawa et al. (2012) предполагают, что данные изменения могут быть связаны со слишком низкой иммуносупрессией или ее полной отменой в отдаленные сроки после ТП у РТПДВ [64]. S. Varma et al. (2016) прицельно изучали распределение фиброза в трансплантате печени у РТПДВ. Авторы обнаружили, что ТП от посмертного донора является единственным предрасполагающим фактором к центральному фиброзу. Воспаление в дольках, в отличие от портальных трактов, не являлось ни предиктором фиброза, ни ассоциировалось с ДСА II класса, а скорее ассоциировано с антителами, не направленными против комплекса HLA [54]. Связь между наличием синусоидального фиброза и аутоантителами через 10 лет после ТП подтверждается исследователями из Кореи [65].

M. Pinon et al. (2022) ретроспективно проанализировали 134 биоптата от 94 РТПДВ [35]. Фиброз трансплантата оценивали по шкале LAF [61]. Фиброз был обнаружен в 87% случаев (30% легкой степени, 45% умеренной и 12% тяжелой степени), в большинстве случаев (80%) – в портальных трактах. Было выявлено нарастание степени фиброза между группами реципиентов, которым биопсия проведена через 1–3 года и через 4–6 лет после ТП. Воспаление наблюдалось у 44% реципиентов, в 90% случаев в портальных трактах. Портальный фиброз был связан с портальным воспалением в группе 1–3 лет. В то же время синусоидальный фиброз коррелировал с низким уровнем иммуносупрессии и наличием ДСА.

C. Venturi et al. (2014) предположили, что раннее развитие фиброза может быть связано с продолжающимся повреждением трансплантата. Авторы отметили корреляцию между портальным фиброзом и длительным временем ишемии,

трансплантатом от посмертного донора и перенесенным лимфопролиферативным заболеванием. В своем исследовании они также выделили осложнения со стороны желчевыводящих путей как фактор риска развития синусоидального фиброза, в то время как сосудистые осложнения, наличие аутоантител и высокий уровень гамма-глобулина были связаны с центролобулярным фиброзом [62].

Авторы выдвинули гипотезу о трех периодах эволюции фиброза трансплантата у РТПДВ: ранняя фаза в первые 2 года ассоциирована с накоплением фиброза, второй период (3–7 лет), когда как иммуносупрессия, так и фиброз печени остаются стабильными, и третий период, начиная с 7 лет после трансплантации, когда обычно происходит снижение иммуносупрессии, и фиброз трансплантата вновь начинает медленно нарастать или остается прежним при нормальной функции печени [62].

Исследователи из Великобритании изучили патологию трансплантата у 60 клинически бессимптомных РТПДВ, получающих низкие дозы иммуносупрессивных препаратов. В 14 (23%) случаях были найдены признаки острого или раннего хронического отторжения, и иммуносупрессия была увеличена. Фиброз был найден у 36% РТПДВ через 5 или более лет после ТП [66].

При обсуждении описанных выше результатов возникает вопрос, всегда ли оправдана попытка минимизации иммуносупрессии? И не может ли чрезмерная минимизация или полная отмена иммуносупрессии послужить триггером развития фиброза трансплантата? Обычно в отдаленные сроки после ТП показатели ФПП нормальны и не являются удовлетворительными маркерами вялотекущего отторжения и прогрессирования фиброза трансплантата. Патогенез и отдаленные последствия латентного фиброза у реципиентов печени по-прежнему нуждаются в уточнении. Более того, остается не уточненным, являются ли ИПГ и посттрансплантационный фиброз двумя различными формами заболевания или ИПГ может со временем прогрессировать с развитием фиброза трансплантата печени?

Цирроз трансплантата

Наиболее тяжелой формой хронической дисфункции трансплантата является цирроз трансплантата. Интересны результаты исследования M. Seyam et al. (2007), основанные на ретроспективном анализе 1287 взрослых реципиентов печени, переживших первый год после

ТП. Цирроз трансплантата развился в 48 случаев (3,7%). При этом в 29 случаях он был связан с возвратом болезни трансплантата, у 9 – с развитием уточненной болезни трансплантата *de novo*. В оставшихся 10 случаях (21%) причину цирроза трансплантата установить не удалось. В предшествующих биоптатах имелись признаки хронического гепатита. Неудивительно, что частота такого «криптогенного» цирроза трансплантата была значительно выше у реципиентов, перенесших ТП по поводу фульминантного серонегативного гепатита (6%), чем у реципиентов, перенесших ТП по поводу других заболеваний (0,3%). Хронический гепатит является наиболее частым фоновым патологическим процессом в тех случаях, когда причина ЦП остается неуточненной [67].

Исследователи из Франции наблюдали тяжелые формы возврата к злоупотреблению алкоголем у 73 (20%) из 369 реципиентов печени, оперированных по поводу АБП и переживших 1 год после ТП. Результаты гистологического исследования трансплантата были доступны у 56 реципиентов. Алкогольный цирроз трансплантата сформировался у 18 из них (32%) в среднем через 6 лет после ТП. Кумулятивный риск тяжелого фиброза (F4) составил 15% через 3 года, 32% – через 5 лет, и 54% – через 10 лет после возобновления злоупотребления алкоголем [68]. Аналогичные результаты сообщает другая группа французских исследователей. Из 712 реципиентов, трансплантированных по поводу АБП, у 128 (18%) наблюдался возврат к употреблению больших доз алкоголя. У 41 из них (32%) через 5 лет после ТП и через 4 года после возобновления алкогольной интоксикации развился алкогольный цирроз трансплантата [69].

Синдром исчезающих желчных протоков

Иногда при гистологическом исследовании трансплантата печени желчные протоки обнаруживаются не в каждом портальном тракте. Такая гистологическая картина получила название «синдром исчезающих желчных протоков». Если протоки отсутствуют более чем в половине портальных трактов, принято говорить о дуктопении. Наиболее частыми причинами исчезновения желчных протоков являются хроническое отторжение (ХО) и ишемическая холангиопатия.

Основным механизмом повреждения и утраты желчных протоков при отторжении является прямая иммунологическая деструкция билиарного эпителия. Гистологическая картина клеточного отторжения характеризуется лимфоци-

тарной инвазией и дистрофическими изменениями в желчном эпителии. Явления холангиолита менее выражены при ХО. Культуры лимфоцитов, полученные из ткани трансплантата печени, подвергшейся отторжению, продемонстрировали цитотоксическую активность, направленную на антигены HLA донора. При ХО ишемические механизмы также играют роль. Непрямое ишемическое повреждение развивается в результате процесса хронической облитерирующей артериопатии, на которое указывает одновременное исчезновение желчных протоков и артерий в образцах трансплантатов печени [70]. Принято считать, что ХО является патологией первого года после ТП. В последние годы появились исследования, демонстрирующие возможность развития ХО в весьма отдаленные (до 25 лет) сроки после ТП [49]. В ранних работах, посвященных анализу протокольных биопсий печени, дуктопения выявлялась часто. Так, M. Sebag et al. (2003) сообщают о выявлении дуктопении через 5 лет после ТП – у 34%, а через 10 лет у 49% реципиентов. При этом у 80% обследованных отмечались нормальные ФПП [71]. Клиническое значение подобных находок нуждается в уточнении.

Ишемическая холангиопатия характеризуется множественными диффузными стриктурами крупных и мелких протоков, а также синдромом исчезающих желчных протоков вплоть до развития дуктопении. Ишемическая холангиопатия развивается в 3–17% случаев в отдаленном посттрансплантационном периоде как следствие патологических процессов в исходе тромбоза или стеноза печеночной артерии, перенесенных в раннем посттрансплантационном периоде. Обычно проявляется холестазом и холангитами. В патогенезе ишемической холангиопатии играют роль такие кофакторы, как длительное время холодовой и тепловой ишемии, трансплантация от донора с небьющимся сердцем [72].

Другой группой болезней, при которой может наблюдаться синдром исчезающих желчных протоков, являются возвратные ПБХ и ПСХ в трансплантате. Недавно мы опубликовали результаты собственного исследования, посвященного возврату аутоиммунных заболеваний после ТП [73]. Мы наблюдали возврат ПБХ в 10%, а ПСХ – в 17% случаев. Согласно литературным источникам, возврат ПСХ наблюдается у 50% реципиентов печени в течение 5 лет с момента ТП и может привести к потере трансплантата у 25% в течение 5 лет. Возврат ПСХ ассоциируется с почти

5-кратным увеличением риска смерти с 1-, 5- и 10-летней выживаемостью трансплантатов 98%, 84% и 56% соответственно по сравнению с 95%, 88% и 72% у пациентов, у которых не развился ПСХ в трансплантате [74]. Диагностика возврата ПСХ основывается главным образом на радиологических признаках. Гистологическое исследование ткани печени имеет вспомогательное значение.

Частота развития возврата ПБХ после ТП составляет от 21 до 37% через 10 лет и примерно 40% через 15 лет [75]. Для диагностики возвратного ПБХ трансплантата гистологическое исследование ткани печени играет более важную роль. К гистологическим признакам возврата ПБХ относятся: лимфоплазмочитарный инфильтрат в портальных трактах; лимфоидные скопления; эпителиоидные гранулемы; повреждение желчных протоков [76].

Антимитохондриальные антитела (АМА) являются малоинформативным маркером возврата ПБХ. Содержание АМА остается повышенным после ТП у большинства реципиентов. Напротив, было показано, что при возврате ПБХ содержание общего IgM повышено по сравнению с пациентами без рецидива. Этот лабораторный показатель может использоваться для отбора реципиентов, которым показана диагностическая биопсия печени [75]. Недавно авторы из Финляндии опубликовали результаты протокольных биопсий, выполненных клинически здоровым реципиентам печени, ранее страдавшим ПБХ или ПСХ. Нормальная гистология трансплантата без каких-либо отклонений была зарегистрирована в 12% биоптатов от реципиентов с ПБХ (14/117) и в 26% от реципиентов с ПСХ (34/133). Возврат заболевания был диагностирован у 15% (18/117) пациентов с ПБХ и у 3% (4/133) пациентов с ПСХ. Хронический гепатит присутствовал у 14% (16/117) пациентов с ПБХ и у 7% (10/133) пациентов с ПСХ. Стеатогепатит был обнаружен только у 2/133 пациентов с ПСХ. Синдром исчезающих желчных протоков присутствовал в 1% (1/117) биопсий у реципиентов после ПБХ и 2% (2/133) биопсий после ПСХ [77].

Ряд авторов сообщает о случаях потери трансплантата и смерти реципиентов от развития терминального цирроза трансплантата. P. Manousou et al. (2010) сообщают среднее время с момента рецидива ПБХ до декомпенсации 6,7 года [78]. I.A. Rowe et al. (2008) отметили, что среднее время до потери трансплантата, вызванное возвратом ПБХ, составляет 7,8 года. Тем не менее, автора-

ми не было обнаружено существенной разницы в выживаемости между пациентами с возвратом и без возврата ПБХ [41]. Мы наблюдали возврат ПБХ у 5 реципиентов, во всех 5 случаях имела место потеря трансплантата [73].

Заключение

Выявление патологии трансплантата у реципиентов печени в отдаленном посттрансплантационном периоде имеет важное клиническое значение как при наличии дисфункции трансплантата, так и при нормальном течении посттрансплантационного периода. При этом ключевую роль играет гистологическое исследование ткани печени. Вспомогательное место занимают неинвазивные методы оценки фиброза, выявление ауто- и аллоантител. Согласно литературным данным, через 5 лет после трансплантации нормальная гистологическая картина выявляется не более чем у трети реципиентов. Наиболее частой причиной поздней дисфункции трансплантата у

взрослых является возврат исходного заболевания печени. У реципиентов, получивших трансплантат в детстве, основными причинами патологии трансплантата, приводящей к его утрате, являются идиопатический посттрансплантационный гепатит и фиброз печени. Идиопатический посттрансплантационный гепатит, и «идиопатический» фиброз трансплантата описаны и у реципиентов, которым трансплантация печени выполнена во взрослом возрасте. Причем локализация и распространение фиброза у реципиентов печени отличается от иммунокомпетентных больных хроническим гепатитом. К другим часто встречающимся находкам у реципиентов с нормальными показателями функциональных печеночных проб относят бессимптомное или малосимптомное уменьшение числа желчных протоков, признаки жировой болезни трансплантата. Этиопатогенетическая связь между всеми описанными изменениями и их прогностическое значение требуют изучения.

Список литературы/References

1. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR 2020 annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2022;22(Suppl 2):204–309. PMID: 35266621 <https://doi.org/10.1111/ajt.16978>
2. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(12):1293–1317. PMID: 30259574 <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
3. Åberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon BG, Foss A, Rasmussen A, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology.* 2015;61(2):668–677. PMID: 25266201 <https://doi.org/10.1002/hep.27538>
4. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11–20. PMID: 28930295 <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
5. Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J, et al. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2013;26(1):67–74. PMID: 23126674 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01576.x>
6. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil". *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):613–620. PMID: 20040915 <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.717>
7. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011;17(1):15–22. PMID: 21254340 <https://doi.org/10.1002/lt.22198>
8. Malik SM, Devera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1843–1851. PMID: 19938117 <https://doi.org/10.1002/lt.21943>
9. Lim LG, Cheng CL, Wee A, Lim SG, Lee YM, Sutedja DS, et al. Prevalence and clinical associations of post-transplant fatty liver disease. *Liver Int.* 2007;27(1):76–80. PMID: 17241384 <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01396.x>
10. Tejedor-Tejada J, Valenzuela EF, Muñoz RN, Gómez LH, García-Pajares F, Álvarez C, et al. De-novo non-alcoholic fatty liver disease at 5 years after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Eur J Gastroen-*

- terol Hepatol.* 2021;33(3):399–406. PMID: 32317584 <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001736>
11. Narayanan P, Mara K, Izzy M, Dierkhising R, Heimbach J, Allen AM, et al. Recurrent or de novo allograft steatosis and long-term outcomes after liver transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):e14–e21. PMID: 29994981 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002317>
12. Choudhary NS, Saraf N, Dhampalwar S, Mishra S, Gautam D, Lipi L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in living donor liver transplant recipients: a histology-based study. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(5):1328–1332. PMID: 36157151 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.04.012>
13. Saeed N, Glass L, Sharma P, Shannon C, Sonnenday CJ, Tincopa MA. Incidence and risks for nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis post-liver transplant: systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2019;103(11):e345–e354. PMID: 31415032 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002916>
14. Losurdo G, Castellana A, Rendina M, Carparelli S, Leandro G, Di Leo A. Systematic review with meta-analysis: de novo non-alcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(6):704–714. PMID: 29359341 <https://doi.org/10.1111/apt.14521>
15. Duseja A, Nanda M, Das A, Das R, Bhansali A, Chawla Y. Prevalence of obesity, diabetes mellitus and hyperlipidaemia in patients with cryptogenic liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol.* 2004;25(1):15–17. PMID: 15303464
16. Karam V, Sebah M, Rifai K, Yilmaz F, Bhangui P, Danet C, et al. Quality of life 10 years after liver transplantation: the impact of graft histology. *World J Transplant.* 2016;6(4):703–711. PMID: 28058221 <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i4.703>
17. Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol.* 2003;38(5):629–634. PMID: 12713874 [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00088-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00088-6)
18. DiMartini A, Dew MA, Day N, Fitzgerald MG, Jones BL, deVera ME, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2305–2312. PMID: 20726963 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03232.x>
19. Rice JP, Eickhoff J, Agni R, Ghufra A, Brahmabhatt R, Lucey MR. Abusive drinking after liver transplantation is associated with allograft loss and advanced allograft fibrosis. *Liver Transpl.* 2013;19(12):1377–1386. PMID: 24115392 <https://doi.org/10.1002/lt.23762>
20. Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanusi G, Fagioli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol.* 2001;34(5):716–722. PMID: 11434618 [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00002-2)
21. Никогосова А.Д., Умрик Д.В., Цирульников О.М. HBV-инфекция de novo у пациентов после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022;24(3):37–41. Nikogosova AD, Umrik DV, Tsurulnikova OM. De novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2022;24(3):37–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-37-41>
22. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Шабалин М.В., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Башков А.Н. и др. Серонегативный фиброзирующий холестатический гепатит С после ретрансплантации печени, проведенной по поводу нерезектабельных метастазов нейроэндокринного рака тонкой кишки. *Трансплантология.* 2020;12(4):319–331. Voskanyan SE, Syutkin VE, Shabalin MV, Artemyev AI, Kolyshchev IYu, Bashkov AN, et al. Seronegative fibrosing cholestatic hepatitis C after liver retransplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2020;12(4):319–331. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-4-319-331>
23. van der Eijk AA, Pas SD, de Man RA. Hepatitis E virus: A potential threat for patients with liver disease and liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(2):143–150. PMID: 28624102 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.03.006>
24. Vij M, Rammohan A, Rela M. Long-term liver allograft fibrosis: A review with emphasis on idiopathic post-transplant hepatitis and chronic antibody mediated rejection. *World J Hepatol.* 2022;14(8):1541–1549. PMID: 36157865 <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i8.1541>
25. Londoño MC, Souza LN, Lozano JJ, Miquel R, Abraldes JG, Llovet LP, et al. Molecular profiling of subclinical inflammatory lesions in long-term surviving adult liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2018;69(3):626–634. PMID: 29709679 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.012>
26. Shaikh OS, Demetris AJ. Idiopathic posttransplantation hepatitis? *Liver Transpl.* 2007;13(7):943–946. PMID: 17600346 <https://doi.org/10.1002/lt.21202>
27. Neil DA, Hubscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23(10):971–983. PMID: 20723179 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01143.x>
28. Krasinskas AM, Demetris AJ, Poterucha JJ, Abraham SC. The prevalence and natural history of untreated isolated central perivenulitis in adult allograft livers. *Liver Transpl.* 2008;14(5):625–632. PMID: 18433038 <https://doi.org/10.1002/lt.21404>
29. Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive update of the Banff working group on liver allograft pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816–2835. PMID: 27273869 <https://doi.org/10.1111/ajt.13909>
30. Levitsky J, Kaneku H, Jie C, Walsh RC, Abecassis M, Tambur AR. Donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2437–2444. PMID: 26896194 <https://doi.org/10.1111/ajt.13757>
31. O'Leary JG, Kaneku H, Banuelos N, Jennings LW, Klintmalm GB, Terasaki PI. Impact of IgG3 subclass and C1q-fixing donor-specific HLA allo-antibodies on rejection and survival in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15(4):1003–1013. PMID: 25772599 <https://doi.org/10.1111/ajt.13153>
32. Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N, Jennings LW, Susskind BM, Klintmalm GB, et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1541–1548. PMID: 23721554 <https://doi.org/10.1002/ajt.12212>
33. O'Leary JG, Klintmalm GB. Impact of donor-specific antibodies on results of liver transplantation. *Curr Opin Organ*

- Transplant.* 2013;18(3):279–284. PMID: 23591739 <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283614a10>
34. Gül-Klein S, Hegermann H, Röhle R, Schmelzle M, Tacke F, Schöning W, et al. Donor-specific antibodies against donor human leukocyte antigen are associated with graft inflammation but not with fibrosis long-term after liver transplantation: an analysis of protocol biopsies. *J Inflamm Res.* 2021;14:2697–2712. PMID: 34188517 <https://doi.org/10.2147/JIR.S307778>
35. Pinon M, Pizzol A, Chiadò C, David E, Chiusa L, Dell'Olio D, et al. Evaluation of graft fibrosis, inflammation, and donor-specific antibodies at protocol liver biopsies in pediatric liver transplant patients: a single-center experience. *Transplantation.* 2022;106(1):85–95. PMID: 33496554 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003649>
36. Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Uchida Y, Egawa H, Yurugi K, Masuda S, et al. Progressive graft fibrosis and donor-specific human leukocyte antigen antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl.* 2012;18(11):1333–1342. PMID: 22888064 <https://doi.org/10.1002/lt.23534>
37. Taner T, Heimbach JK, Rosen CB, Nyberg SL, Park WD, Stegall MD. Decreased chronic cellular and antibody-mediated injury in the kidney following simultaneous liver-kidney transplantation. *Kidney Int.* 2016;89(4):909–917. PMID: 26924059 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.016>
38. Mells G, Mann C, Hübscher S, Neuberger J. Late protocol liver biopsies in the liver allograft: a neglected investigation? *Liver Transpl.* 2009;15(8):931–938. PMID: 19642126 <https://doi.org/10.1002/lt.21781>
39. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VG, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1254–1261. PMID: 19790153 <https://doi.org/10.1002/lt.21796>
40. Mottershead M, Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3388–3395. PMID: 18528936 <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3388>
41. Rowe IA, Webb K, Gunson BK, Mehta N, Haque S, Neuberger J. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. *Transpl Int.* 2008;21(5):459–465. PMID: 18225996 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00628.x>
42. Visseren T, Darwish Murad S. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(2):187–198. PMID: 28624107 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.004>
43. Choudhary NS, Kumar N, Saigal S, Rai R, Saraf N, Soin AS. Liver transplantation for alcohol-related liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(1):47–53. PMID: 27194896 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2016.02.001>
44. Choudhary NS, Saraf N, Dhampalwar S, Saigal S, Gautam D, Rastogi A, et al. Poor outcomes after recidivism in living donor liver transplantation for alcohol-related liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(1):37–42. PMID: 35068783 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.04.005>
45. Goldschmidt I, Stieghorst H, Munteanu M, Poynard T, Schlue J, Streckenbach C, et al. The use of transient elastography and non-invasive serum markers of fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2013;17(6):525–534. PMID: 23802661 <https://doi.org/10.1111/petr.12116>
46. Hagan M, Asrani SK, Talwalkar J. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(10):1251–1260. PMID: 26377444 <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1075391>
47. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705–1713. PMID: 14698338 <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmed-bio.2003.07.001>
48. Della-Guardia B, Evangelista AS, Felga GE, Marins LV, Salvalaggio PR, Almeida MD. Diagnostic accuracy of transient elastography for detecting liver fibrosis after liver transplantation: a specific cut-off value is really needed? *Dig Dis Sci.* 2017;62(1):264–272. PMID: 27785710 <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4349-1>
49. Ekong UD, Gupta NA, Urban R, Andrews WS. 20- to 25-year patient and graft survival following a single pediatric liver transplant-analysis of the United Network of Organ Sharing database: where to go from here. *Pediatr Transplant.* 2019;23(6):e13523. PMID: 31211487 <https://doi.org/10.1111/petr.13523>
50. Kelly D, Verkade HJ, Rajanayagam J, McKiernan P, Mazariegos G, Hübscher S. Late graft hepatitis and fibrosis in pediatric liver allograft recipients: current concepts and future developments. *Liver Transpl.* 2016;22(11):1593–1602. PMID: 27543906 <https://doi.org/10.1002/lt.24616>
51. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hübscher S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology.* 2006;43(5):1109–1117. PMID: 16628633 <https://doi.org/10.1002/hep.21152>
52. Ekong UD, Melin-Aldana H, Ses-hadri R, Lokar J, Harris D, Whittington PF, et al. Graft histology characteristics in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(11):1582–1587. PMID: 18975292 <https://doi.org/10.1002/lt.21549>
53. Kosola S, Lampela H, Jalanko H, Mäkisalo H, Lohi J, Arola J, et al. Low-dose steroids associated with milder histological changes after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(2):145–154. PMID: 23109058 <https://doi.org/10.1002/lt.23565>
54. Varma S, Ambrose J, Komuta M, Latinne D, Baldin P, Reding R, et al. Progressive fibrosis is driven by genetic predisposition, allo-immunity, and inflammation in pediatric liver transplant recipients. *EBioMedicine.* 2016;9:346–355. PMID: 27333038 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.040>
55. Scheenstra R, Peeters PM, Verkade HJ, Gouw AS. Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up. *Hepatology.* 2009;49(3):880–886. PMID: 19101912 <https://doi.org/10.1002/hep.22686>
56. Markiewicz-Kijewska M, Szymańska S, Pyżlak M, Kaliciński P, Teisseyre J, Kowalski A, et al. Liver histopathology in late protocol biopsies after pediatric liver transplantation. *Children (Basel).* 2021;8(8):671. PMID: 34438562 <https://doi.org/10.3390/children8080671>
57. Neves Souza L, de Martino RB, Sanchez-Fueyo A, Rela M, Dhawan A, O'Grady J, et al. Histopathology of 460 liver allografts removed at retransplantation: a shift in disease patterns over 27 years. *Clin Transplant.* 2018;32(4):e13227. PMID: 29478248 <https://doi.org/10.1111/ctr.13227>
58. Poynard T, Bedossa P, Opolon P.

Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. PMID: 9121257 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)07642-8)

59. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–435. PMID: 7308988 <https://doi.org/10.1002/hep.1840010511>

60. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696–699. PMID: 7560864 [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(95\)80226-6](https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80226-6)

61. Venturi C, Sempoux C, Bueno J, Ferreres Pinas JC, Bourdeaux C, Abarca-Quinones J, et al. Novel histologic scoring system for long-term allograft fibrosis after liver transplantation in children. *Am J Transplant*. 2012;12(11):2986–2996. PMID: 22882699 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04210.x>

62. Venturi C, Sempoux C, Quinones JA, Bourdeaux C, Hoyos SP, Sokal E, et al. Dynamics of allograft fibrosis in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1648–1656. PMID: 24934832 <https://doi.org/10.1111/ajt.12740>

63. Fouquet V, Alves A, Branchereau S, Grabar S, Debray D, Jacquemin E, et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl*. 2005;11(2):152–160. PMID: 15666395 <https://doi.org/10.1002/lt.20358>

64. Egawa H, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Teramukai S, Yoshizawa A, Ogawa K, et al. Non-inflammatory centrilobular sinusoidal fibrosis in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus withdrawal. *Hepatol Res*. 2012;42(9):895–903. PMID: 22524409 <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2012.01003.x>

65. Rhu J, Ha SY, Lee S, Kim JM, Choi GS, Joh JW, et al. Risk factors of silent allograft fibrosis 10 years post-pediatric liver transplantation. *Sci Rep*. 2020;10(1):1833. PMID: 32019996 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58714-z>

66. Briem-Richter A, Ganschow R, Sornsakrin M, Brinkert F, Schirmer J, Schaefer H, et al. Liver allograft pathology in healthy pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):543–549. PMID: 23834615 <https://doi.org/10.1111/petr.12119>

67. Seyam M, Neuberger JM, Gunson BK, Hübscher SG. Cirrhosis after orthotopic liver transplantation in the absence of primary disease recurrence. *Liver Transpl*. 2007;13(7):966–974. PMID: 17370332 <https://doi.org/10.1002/lt.21060>

68. Erard-Poinsot D, Guillaud O, Hervieu V, Thimonier E, Vallin M, Chambon-Augoyard C, et al. Severe alcoholic relapse after liver transplantation: what consequences on the graft? A study based on liver biopsies analysis. *Liver Transpl*. 2016;22(6):773–784. PMID: 26929100 <https://doi.org/10.1002/lt.24425>

69. Dumortier J, Dharancy S, Cannesson A, Lassailly G, Rolland B, Pruvot FR, et al. Recurrent alcoholic cirrhosis in severe alcoholic relapse after liver transplantation: a frequent and serious complication. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1160–1167. PMID: 26169514 <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.204>

70. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6159–6169. PMID: 24876737 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6159>

71. Sebah M, Rifai K, Féray C, Yilmaz F, Falissard B, Roche B, et al. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology*. 2003;37(6):1293–1301. PMID: 12774007 <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50231>

72. Croome KP, Mathur AK, Aqel B, Yang L, Taner T, Heimbach JK, et al. Classification of distinct patterns of ischemic cholangiopathy follow-

ing DCD liver transplantation: distinct clinical courses and long-term outcomes from a Multicenter cohort. *Transplantation*. 2022;106(6):1206–1214. PMID: 34468429 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003928>

73. Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Новрузбеков М.С. Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2022;14(4):421–431. Syutkin VE, Salienko AA, Olisov OD, Novruzbekov MS. Relapse of autoimmune diseases after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(4):421–431. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-421-431>

74. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol*. 2015;63(5):1139–1146. PMID: 26186988 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.005>

75. Aguilar MT, Carey EJ. Current status of liver transplantation for primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(3):613–624. PMID: 30259857 <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.011>

76. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl*. 2003;9(6):539–546. PMID: 12783392 <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50096>

77. Vannas M, Arola J, Nordin A, Isoniemi H. Value of posttransplant protocol biopsies in 2 biliary autoimmune liver diseases: a step toward personalized immunosuppressive treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(2):e28509. PMID: 35029206 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028509>

78. Manousou P, Arvaniti V, Tsochatzis E, Isgro G, Jones K, Shirling G, et al. Primary biliary cirrhosis after liver transplantation: influence of immunosuppression and human leukocyte antigen locus disparity. *Liver Transpl*. 2010;16(1):64–73. PMID: 19866449 <https://doi.org/10.1002/lt.21960>

Информация об авторах

Сергей Эдуардович Восканян	член-корреспондент РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 20% – разработка концепции исследования; анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи
Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-8391-5211 50% – разработка концепции исследования, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи
Александр Игоревич Сушков	канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-1561-6268, sushkov.transpl@gmail.com 10% – анализ литературных данных, подготовка рукописи к публикации
Юлия Владимировна Восканян	врач-гастроэнтеролог поликлиники ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0003-2445-7382 10% – сбор и анализ литературных данных
Александра Юрьевна Веселкова	врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-1135-7430 10% – сбор и анализ литературных данных

Information about the authors

Sergey E. Voskanyan

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care – Head of Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>
20%, development of the study concept, review of literature data, final approval of the manuscript for publication

Vladimir E. Syutkin

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Surgery Department with the Courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Leading Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>
50%, development of the study concept, review of literature data, writing the text of the article

Alexander I. Sushkov

Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0002-1561-6268>, sushkov.transpl@gmail.com
10%, review of literature data, preparation of the manuscript for publication

Yuliya V. Voskanyan

Gastroenterologist of the Out-patient Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0003-2445-7382>
10%, obtaining the study material, review of literature data

Alexandra Yu. Veselkova

Pathologist of the Pathology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0002-1135-7430>
10%, obtaining the study material, review of literature data

Статья поступила в редакцию 13.03.2023;
одобрена после рецензирования 27.03.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on March 13, 2023;
approved after reviewing March 27, 2023;
accepted for publication June 28, 2023

Трансплантация солидных органов в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин, А.Б. Зулькарнаев, В.В. Донцов✉, Е.Г. Агафонов, М.А. Попов

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

✉Автор, ответственный за переписку: Владислав Викторович Донцов, врач сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник отделения кардиохирургии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, vvdontsov@yandex.ru

Аннотация

Терминальная стадия хронических заболеваний солидных органов имеет весомое значение в структуре заболеваемости и смертности среди больных во всем мире, которых к настоящему моменту насчитывается более 6 млн. Трансплантация сердца, печени и почек является золотым стандартом лечения этих больных. Ежегодно количество трансплантаций растет.

В конце 2019 г. мир встретился с новым видом вирусной инфекции – SARS-CoV-2 – высококонтагиозным системным респираторным заболеванием, передающимся воздушно-капельным путем, которое за 3 месяца привело к возникновению пандемии и унесло жизни сотен тысяч человек. Пандемия внесла коррективы в структуру оказания плановой медицинской помощи. Количество плановых операций значительно снизилось, а число осложнений, связанных с инфекцией, выросло.

Больные с терминальной стадией хронических заболеваний изначально имеют ослабленный иммунитет и являются наиболее подверженной заражению категорией. В настоящий момент вопрос о тактике ведения больных остается открытым. Нет единого мнения, характеризующего ее до операции и в посттрансплантационном периоде при терминальной стадии хронических заболеваний разных органов. Данная тематика требует дальнейшего изучения и формирования алгоритмов лечения.

Ключевые слова: трансплантация сердца, трансплантация почки, трансплантация печени, вирусные инфекции, новая коронавирусная инфекция

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Зулькарнаев А.Б., Донцов В.В., Агафонов Е.Г., Попов М.А. Трансплантация солидных органов в период пандемии новой коронавирусной инфекции. *Трансплантология*. 2023;15(3):376–389. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-376-389>

Transplantation of solid organs during the pandemic of a new coronavirus infection

D.V. Shumakov, D.I. Zybin, A.B. Zulkarnaev, V.V. Dontsov✉, E.G. Agafonov, M.A. Popov

Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy,
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110 Russia

✉Corresponding author: Vladislav V. Dontsov, Cardiovascular Surgeon, Researcher Associate of the Cardiac Surgery Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, vvdontsov@yandex.ru

Abstract

The end-stage stage of chronic diseases of solid organs is rather significant in the structure of morbidity and mortality among patients worldwide. To date, there are more than six million patients in this status worldwide. Heart, liver and kidney transplantation is the gold standard of treatment for these patients. The number of transplants is growing every year.

At the end of 2019, the world faced a new type of viral infection – SARS-CoV-2 – a highly contagious systemic respiratory disease transmitted by airborne droplets, which in three months led to a pandemic and killed hundreds of thousands of people. The pandemic has made adjustments to the structure of planned medical care. The number of planned operations has decreased significantly, and the number of the infection-associated complications has increased.

Patients with end-stage chronic diseases initially have weakened immunity and represent the category most susceptible to the infection. At the moment, the question of patient management tactics remains open. There is no consensus on the patient management tactics before surgery and in the posttransplantation period for patients at the end-stage chronic disease of different organs. This topic requires further study and the development of treatment algorithms for such patients.

Keywords: heart transplantation, kidney transplantation, liver transplantation, viral infection, new coronavirus infection

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Shumakov DV, Zybin DI, Zulkarnaev AB, Dontsov VV, Agafonov EG, Popov MA. Transplantation of solid organs during the pandemic of a new coronavirus infection. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):376–389. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-376-389>

АТ2 – альвеолярные клетки II типа
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИБЛ – искусственная вентиляция легких
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет
ТП – трансплантация почки
ТС – трансплантация сердца
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Введение

Терминальная стадия хронических заболеваний солидных органов имеет весомое значение в структуре заболеваемости и смертности среди больных во всем мире, которых к настоящему моменту насчитывается более 6 млн.

Ежегодно в мире производится более 150 000 трансплантаций почки, сердца, печени, легких, что в значительной степени не соответствует количеству реципиентов, находящихся в листе ожидания. Например, в США показатель выполненных трансплантаций органов составляет около 40 000 операций, при этом лист ожидания составляет около 120 000 человек, и 7000 из них умирают в ожидании донорского органа. По данным Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ), в мире зарегистрировано более 1,5 млн. человек с трансплантированными органами [1].

По данным Registry of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA – EDTA Registry, общая заболеваемость хронической болезнью почек (ХБП) составляет 129 на миллион населения, причем сахарный диабет (СД) явился причиной развития данного заболевания в 20%. К настоящему моменту показатель трансплантации почки (ТП) в мире соответствует 35 операциям на миллион населения, а 30% из них – родственные. Показатели 5-летней выживаемости пациентов с трансплантированной почкой от трупного и родственного доноров разнятся и в 2018 г. составили 86,6% и 93,9% соответственно [2]. В Российской Федерации (РФ) наблюдаются и проходят лечение гемодиализом около 50 000 чело-

век, из них 13,7% состоят в листе ожидания ТП. В 2019 г. выполнено 1473 ТП, что соответствует 10 операциям на миллион населения [3].

По данным Registries of the International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT Registries, в мире выполнено более 147 000 операций трансплантаций сердца (ТС), значительное количество которых – после 1992 г. Средняя продолжительность жизни реципиентов составляет 12,5 года [4].

В листе ожидания ТС в РФ состоит более 700 потенциальных реципиентов, и ежегодно этот список увеличивается. В 2019 г. отмеченная ранее положительная динамика по снижению летальности в листе ожидания продолжилась и составила 6,7%. При этом количество ТС превысило 300 операций в год.

Ортопеченческая трансплантация печени (ОТП) выполнена у 132 000 пациентов, причем ежегодно в мире выполняется более 7000 операций. В РФ проводится более 350 таких операций ежегодно. По данным European Liver Transplant Registry (ELTR), пятилетняя выживаемость при данном виде трансплантации составляет 71%, а двадцатилетняя – 41% [5].

Новая коронавирусная инфекция

Новая коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) – это высококонтагиозное системное респираторное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем, которое за 3 месяца привело к возникновению пандемии во всем мире и унесло жизни сотен тысяч человек. SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) вызывается одноцепочечным положительным РНК-содержащим вирусом, относится к линии Beta-CoV В семейства Coronaviridae и имеет II группу патогенности. Он содержит четыре основных структурных белка, а именно спайковый (S), оболочку (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (N). Основным путем передачи COVID-19 является воздушно-капельный.

Первоначально вирус попадает в организм хозяина путем связывания S-белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) II типа на мембране клетки-хозяина. Наиболее доступной для вируса мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмоний.

Пандемия SARS-CoV-2 внесла существенные коррективы в тактику обследования и лечения пациентов с хроническими заболеваниями и трансплантированными органами.

Проявления заболевания крайне вариабельны, от бессимптомного носительства до полиорганной дисфункции. Наиболее частыми симптомами COVID-19 являются лихорадка, кашель, одышка [6].

Вызываемый SARS-CoV-2 системный воспалительный ответ приводит к возникновению цитокинового шторма и дисфункции органов [7]. Группами риска новой коронавирусной инфекции являются пациенты с ожирением, сахарным диабетом (СД), люди старшей возрастной группы и больные с хроническим заболеванием почек, ослабленным иммунитетом. Среди больных с выявленным COVID-19 и ХБП различных стадий тяжелое течение заболевания встречается гораздо чаще, чем в остальной когорте больных, даже имеющих экстраренальные хронические заболевания [3]. Реципиенты, перенесшие трансплантацию органов, выделяются отдельно из пациентов высокого риска из-за применения иммуносупрессивной терапии. Влияние иммуносупрессантов на течение COVID-19 еще недостаточно изучено, однако пациенты, принимающие соответствующую терапию, имеют высокий риск развития гипертонической болезни и СД. У больных с ХБП SARS-CoV-2 воздействует на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), чрезмерно активируя ее, особенно у пациентов с сопутствующим СД. Применение ингибиторов АПФ в таких случаях часто не имеет результата в отношении активности РААС [5]. Несмотря на оптимизацию лечения больных COVID-19, развитие острого поражения почек встречается часто. Совокупность этих данных заставляет более настороженно относиться к течению заболевания, разрабатывать актуальные методы профилактики и лечения данных больных.

Распространение острой респираторной инфекции SARS-CoV-2 несет риски не только для больных, имеющих хронические заболевания. По данным V.G. Puelles et al., вирус новой коронавирусной инфекции отличается высоким тропизмом к тканям почек, что в 77% случаев приводит к изменениям почечных структур [8], которые заключаются в микрососудистой окклюзии и травме эндотелия и свидетельствуют об их повреждении вследствие SARS CoV-2 [9]. Патофизиология острого повреждения почек при COVID-19 характеризуется влиянием вируса на АПФ2. Таким образом, SARS-CoV-2 напрямую воздействует на трубчатый эпителий и подциты, вызывая их значительное повреждение. Клинически около у 20% пациентов, находящихся

в отделении реанимации и интенсивной терапии, отмечается острое поражение почек, характеризующееся протеинурией и гематурией, требующих применения экстракорпоральных методов гемофильтрации. Однако все эти изменения имеют тенденцию к регрессии, и при выписке больных функция почек полностью восстанавливается [10, 11].

К настоящему моменту число выявленных случаев заражения SARS-CoV-2 приближается к 300 млн. в мире и уже превысило 10 млн. в России. Число умерших пациентов в мире составляют более 5 млн., в России – более 300 000 с момента начала пандемии. Число заразившихся растет ежедневно, а мутация вируса и недолговечность иммунитета к нему подвергают людей риску повторного заражения и вовлечению все большего количества ранее невосприимчивых к нему групп населения.

В когорте пациентов из Китая большую часть госпитализированных в 2020 г. составляли мужчины старше 56 лет, при этом 26% из них нуждались в лечении в условиях отделения реанимации, а летальность составила 28%. Больше половины пациентов имели коморбидные заболевания. К наиболее частым факторам риска развития тяжелого течения заболевания относились гипертоническая болезнь, СД и ишемическая болезнь сердца.

Клинически COVID-19 протекает с лихорадкой и кашлем, сопровождающимися усталостью. В клинических анализах у 40% пациентов отмечалась лимфоцитопения [12].

В крупном исследовании S. Richardson et al., основанном на данных 5700 госпитализированных пациентов, было показано, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (56,6%), ожирение (41,7%) и СД (33,8%). Наиболее часто заболевание проявлялось лихорадкой и одышкой. Летальность составила 21%, причем все пациенты моложе 20 лет остались живы, однако чем больше был возраст, тем выше становился данный показатель. В группе пациентов старше 65 лет, которым потребовалось применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), летальность оказалась 97,2%. Среди пациентов, которые получали лечение без ИВЛ в том же возрастном интервале, этот показатель составил 26,6% [13].

Были проведены исследования, в которых оценивалась выживаемость пациентов с трансплантированными органами при выявлении COVID-19.

Трансплантация органов в условиях пандемии

С момента начала пандемии SARS-CoV-2 значительно поменялась структура оказания медицинской помощи в различных странах мира. Значительно снизилось количество трансплантаций органов, что привело к увеличению показателей летальности среди больных с терминальной стадией недостаточности органов из листа ожидания [14, 15].

По данным International Registry In Organ Donation And Transplantation (IRODAT), отмечается снижение активности операций трансплантации органов в большинстве стран мира, однако в некоторых странах трансплантационная активность продолжает расти [16].

По данным A. Loupy et al., с началом пандемии COVID-19 количество трансплантаций солидных органов значительно снизилось, что в значительной степени характеризовалось снижением числа трансплантаций почки [17].

В метаанализе M. Alfshawy et al., включающем данные 46 исследований, а в общей сложности – данные 320 реципиентов, которым была ранее выполнена трансплантация органов, показано, что лишь 21,7% пациентов имели бессимптомное или легкое течение новой коронавирусной инфекции. Средней степени тяжести и тяжелое течение заболевания встречалось в сопоставимой пропорции у данной категории больных, в 38,7% и 39,6% соответственно. В исследование были включены 220 реципиентов почки, 42 – печени, 22 – легких, 19 – сердца, 8 реципиентов, перенесших трансплантацию костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), и 9 – двух органов [18]. Общая летальность среди этих больных составила 20%. Стоит отметить, что в 58% смертельных исходов у пациентов наблюдался ряд сопутствующих заболеваний, имеющих негативный прогностический признак в общей популяции. Так, 58% умерших пациентов страдали гипертонической болезнью, 29% имели СД, а также злокачественные новообразования, ожирение, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), гепатит С или ВИЧ. Стоит отметить, что лишь у 14% реципиентов не было выявлено сопутствующих заболеваний. Наиболее частой причиной смерти явился респираторный дистресс-синдром [19].

В исследовании M. Pereira et al. были проанализированы данные 90 реципиентов, из них: 51% – почки, 18,8% – легких, 14% – печени, 10% – сердца и 5% – двух органов. Большая часть боль-

ных имела легкое или средней степени тяжести течение заболевания. Двадцать три пациента нуждались в лечении в отделении реанимации, что соответствует 26% от общего числа инфицированных больных с трансплантированными органами и 34% от госпитализированных больных. Из них 16 пациентов умерли, что соответствует 52% от всех реципиентов, проходивших лечение в отделении реанимации. В течение этого периода исследования не было подтвержденных случаев тромбоэмболических осложнений или отторжения после диагностики COVID-19 [19].

В совокупности данных стоит отметить, что пожилой возраст является одним из наиболее частых предикторов неблагоприятных исходов у реципиентов с трансплантированными органами и наличием сопутствующих заболеваний. Летальность же среди реципиентов, перенесших трансплантацию органов, выше чем в общей популяции [18, 20].

По данным национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-трансплант», риск неблагоприятных исходов у трансплантированных больных на фоне COVID-19 выше, чем в общей популяции. Среди факторов риска отмечаются схожие с мировыми, такие как гипертоническая болезнь, СД, почечная недостаточность и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [21].

Реципиенты и кандидаты на трансплантацию почек, как правило, относятся к группе высокого риска из-за высокой заболеваемости и распространенности гипертонии, диабета, ожирения и преклонного возраста в этой группе. По некоторым данным, 81% реципиентов почки при COVID-19 имеют сопутствующие заболевания высокого риска [22].

Исследование A. Imam et al. показало, что в когорте реципиентов после ТП наиболее частой жалобой являлась лихорадка, но в отличие от общей популяции 15% пациентов не имели данного симптома. Несмотря на это, было показано, что все остальные симптомы были распространены значительно чаще, а также у больных отмечались давящие боли за грудиной, обезвоживание, конъюнктивит, головокружение и потеря веса, что не характерно для обеих популяций. Примерно 57% пациентов имеют тяжелое течение заболевания, а 43% – легкой и средней степени тяжести [22]. По данным ВОЗ, срок восстановления при легком течении заболевания составил около 2, а при тяжелом течении – от 3 до 6 недель.

Среди умерших реципиентов ТП больше половины имели возраст более 65 лет, а гипертоническая болезнь, СД и ХОБЛ встречались в 88,8%, 33,3% и 100% соответственно. Также у этих больных в анализах крови отмечались лимфоцитопения и высокий уровень в крови С-реактивного белка [36]. Лимфоцитопения может являться предиктором неблагоприятного исхода в общей когорте больных, однако иммуносупрессивные препараты, получаемые реципиентами почки, могут вызывать данные изменения. Эти явления встречаются у 66,6% умерших пациентов и могут быть независимым предиктором летальности [23].

У реципиентов почки с выявленным COVID-19 острое поражение почек встречается в 44,4% случаев, что значительно выше, чем в общей когорте, и связано с худшим прогнозом [24].

По данным B.G. Abu Jawdeh et al., 20% больных, перенесших ТП, нуждались в лечении в отделении интенсивной терапии, а 24,6% пациентов требовали применения ИВЛ. Летальность в данной группе была значительно выше и составляла 18,8% по сравнению с общей когортой больных с новой коронавирусной инфекцией (3,4%). При этом среди реципиентов, перенесших оперативное лечение более года назад, умерли 16,3%, а среди оперированных менее года назад – 11,1% [25].

В исследовании P.O. Кантария и соавт. было выявлено, что больные с дыхательной недостаточностью, потребовавшей применения ИВЛ, имели в 17,2 раза больший риск смертельного исхода и в 21,5 раза – необходимость применения гемодиализа. При этом отсутствие сепсиса у данной категории больных снижало риск гибели в 2,6 раза [26].

Согласно данным мировой литературы, реципиенты ТС имеют сопоставимые результаты с периодом в отсутствие пандемии COVID-19 в 30-дневный срок после оперативного лечения. Было показано, что в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших ТС в 2020 г., не отмечалось статистических значимых отличий в частоте развития острого отторжения, применения заместительной почечной терапии и выживаемости. Однако отмечается, что строгая изоляция больных является крайне необходимым звеном подготовки больного к трансплантации [27].

Анализ данных больных, перенесших ТС (A. Singhvi et al.), показал, что тяжелое и критическое течение COVID-19 встречалось в 23% случаев, а наиболее частыми симптомами являлись лихорадка, кашель и жалобы на болезненные

проявления со стороны желудочно-кишечного тракта. Средний срок после ТС до заражения SARS-CoV-2 составлял 4,6 года. У всех пациентов отмечалось повышение уровня в крови воспалительных биомаркеров. В 18% случаев больным требовалась интубация, а в 14% – кардиотоническая поддержка. Летальность среди больных, у которых был выявлен положительный ПЦР-тест, составила 23%, причем ни один больной на ИВЛ не выжил. В заключение было отмечено, что течение заболевания у больных с трансплантированным сердцем аналогично таковому в общей группе больных COVID-19 [28]. Несмотря на представленные данные, Н. Aziz et al. показали, что при госпитализации пациента в центр, где выполнена трансплантация, летальность в данной когорте снижается до 12,5%. Основными прогностическими признаками смертельного исхода являлись уровень в крови D-димера более 1 мг/мл и повышенный уровень тропонина [29].

Ж. Vilario et al. описали клинический случай тяжелого течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2. У реципиента в 30-дневный срок после выполненной ТС отмечался положительный результат ПЦР-теста на COVID-19. Стремительное ухудшение состояния сопровождалось вновь выявленной бивентрикулярной дисфункцией сердца, обратимым острым повреждением почек, и дистресс-синдромом. За время наблюдения у больного не было выявлено острого отторжения трансплантата, иммуносупрессивная терапия осталась на прежнем уровне, а снижение сократительной функции миокарда было расценено как стресс-кардиомиопатия. Для лечения дисфункция сердечного трансплантата была выбрана тактика, соответствующая лечению острого отторжения. При этом развившаяся острая дыхательная недостаточность потребовала продленной ИВЛ. На фоне лечения больной был выписан на 12-е сутки с полным регрессом патологического процесса легких, почек и сердца. Таким образом, было показано, что SARS-CoV-2 может провоцировать тяжелое течение заболевания у реципиентов сердца с обратимыми последствиями [30].

Печень является вторым по распространенности трансплантаций органом в мире [31]. В отличие от терминальной стадии заболеваний почки и сердца, при которых возможно применение вспомогательных методов поддержки жизнедеятельности, эффективных медицинских технологий протекции функции печени на данный момент не существует. Это делает ОТП незаме-

нимой процедурой в лечении больных терминальными заболеваниями печени.

Наиболее часто при заболевании новой коронавирусной инфекцией поражаются легкие, нередко происходит острое поражение почек. Однако имеются данные об острой травме печени, характеризующейся повышением уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы сыворотки крови. Данные изменения встречаются в 14–53% случаев у пациентов с подтвержденным COVID-19. В некоторых исследованиях отмечается увеличение уровня в крови γ -глутамилтрансферазы, что также косвенно свидетельствует о вовлечении печеночных структур в патологический процесс [32].

В настоящее время нет статистически значимых данных о том, что пациенты с печеночной недостаточностью более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции. Несмотря на это, SARS-CoV-2 может привести к реактивации заболеваний, таких как инфекция HBV [33]. А летальность пациентов с ранее существующими заболеваниями печени и COVID-19 может достигать 40% [34].

Среди больных, перенесших ОТП, процент нуждающихся в госпитализации, сопоставим с группой больных, не переносивших оперативного лечения. Необходимость в наблюдении в условиях реанимации и интенсивной терапии, а также во вспомогательной вентиляции легких была чаще в группе трансплантированных больных (26–28%). Однако летальность у этих больных оказалась ниже и составила около 19–22% [35, 36].

Важным вопросом в процессе ОТП в условиях пандемии является исключение доноров, инфицированных COVID-19.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), Европейского общества по изучению печени (EASL) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID), для предотвращения заражения COVID-19 реципиента необходимо провести скрининг донора на наличие активной инфекции SARS-CoV-2, а при ее наличии стоит отказаться от использования органов данного пациента. Инфицирование реципиентов через трансплантацию органов может привести к тяжелым проявлениям болезни у пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию [37, 38].

S.M. Lagana et al. описали клинический случай инфицирования реципиента от живого донора доли печени, инфицированного COVID-19.

Клинические проявления инфекции появились у больной на 4-е сутки после оперативного лечения в виде развившихся респираторных расстройств и лихорадки. При проведении ПЦР-теста был получен положительный результат. При биопсии печени были выявлены характерные для умеренного острого гепатита изменения, а также типичные для легкого и умеренного клеточного отторжения порталы особенности. Больная находилась в кожном отделении, имея легкие респираторные изменения, не требующие применения ИВЛ [39].

R. Romagnoli et al. провели исследование, в которое были включены 10 реципиентов печени от посмертных доноров, инфицированных COVID-19. Однако тест на РНК SARS-CoV-2 при биопсии печени был отрицательным у всех доноров. В анамнезе у реципиентов имели место данные о ранее перенесенном COVID-19 или вакцинации. За время наблюдения ни у одного реципиента не было выявлено положительного ПЦР-теста. Несмотря на небольшую выборку исследования, был сделан вывод о возможном безопасном использовании органов от доноров, инфицированных COVID-19, при условии наличия иммунитета у реципиента к ранее перенесенной новой коронавирусной инфекции [40].

Иммуносупрессивная терапия

Одним из наиболее спорных моментов в ведении больных с COVID-19 после трансплантации органов является изменение схемы иммуносупрессии. В настоящий момент нет абсолютного понимания влияния иммуносупрессии на прогрессирование COVID-19. Иммуносупрессивная терапия у реципиентов может нести в себе риски развития более тяжелого течения заболевания и более длительной его активности по сравнению с остальными больными COVID-19. Однако снижение объема или отмена иммуносупрессивной терапии могут привести к острому отторжению.

Препараты, применяемые для иммуносупрессии, способны сделать пациентов более восприимчивыми к заражению SARS-CoV-2. Например, микофенолата мофетил предотвращает пролиферацию лимфоцитов и выработку антител, что снижает иммунный ответ и связано с большей частотой присоединения вирусных инфекций [41]. Препараты, используемые для иммуносупрессии, также могут активировать PAAC и, как следствие, АПФ2, мишень для SARS-CoV-2 [28].

Пациенты после трансплантации органов в послеоперационном периоде имеют необходи-

мость принимать иммуносупрессивные препараты для поддержания функции трансплантата. Основными поддерживающими иммуносупрессивными группами препаратов являются кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, микофенолаты, а также ингибиторы пролиферативного сигнала (mTOR-ингибиторы) [42]. По данным С.В. Готье и соавт., реципиенты сердца, печени и почки в момент манифестации новой коронавирусной инфекции получали такролимус в монотерапии или в комбинации с метилпреднизолоном. Однако часть реципиентов печени и почки принимали метилпреднизолон в монотерапии или в комбинации с эверолимусом, эверолимус в комбинации с циклоспорином или такролимусом или циклоспорин с метилпреднизолоном [21].

По данным А. Imam et al., наиболее частая схема иммуносупрессивной терапии у реципиентов почки включала в себя такролимус, микофенолата мофетил и преднизон (56,9%). Было отмечено, что 13,8% пациентов с COVID-19 выздоровели без изменения иммуносупрессивной терапии. Среди умерших пациентов были использованы: такролимус в 50%, микофенолата мофетил в 100%, преднизолон в 28,5%, циклоспорин в 100%, сиролимус в 100%, мизорибин в 100%. Доза такролимуса была уменьшена в 33,3% случаев, а преднизолона – в 71,4% [22].

В настоящее время нет статистически значимых данных о неблагоприятном влиянии иммуносупрессивной терапии на тяжесть течения COVID-19, что не является признанным фактором риска нежелательных событий [43]. Поэтому нет необходимости снижения дозировки или отмены иммуносупрессивной терапии у реципиентов трансплантированных органов с бессимптомным или легким течением COVID-19 [44]. Лимфопению, развившуюся бактериальную или грибковую инфекцию в случае тяжелого течения COVID-19 можно расценивать как факторы для принятия решения о снижении дозы иммуносупрессивной терапии [45]. Глюкокортикоиды снижают высвобождение воспалительных медиаторов и подавляют миграцию нейтрофилов, таким образом уменьшая выраженность системного воспаления, связанного с COVID-19. С другой стороны, для уменьшения риска развития недостаточности надпочечников стоит снизить дозировку преднизолона [46]. Глюкокортикоидные препараты, такие как дексаметазон и метилпреднизолон, могут понизить концентрации такролимуса в сыворотке крови за счет индукции части цитохромов печени [18]. По данным М. El Kassas et al.,

при наличии лихорадки, тяжелой полисигментарной пневмонии и лимфопении рекомендуется снизить дозировку ингибитора кальциневрина, рассмотреть вопрос о ее снижении для такролимуса/циклоспорина, отменить микофенолата мофетил и азатиоприн [43].

У реципиентов печени с COVID-19 на фоне иммуносупрессии вирус может дольше сохранять свою активность, что не влечет под собой увеличения риска развития нежелательных событий [47].

При лечении больных COVID-19 стоит учитывать лекарственное взаимодействие иммуносупрессивных препаратов с лекарственными средствами, направленными на подавление SARS-CoV-2. Стоит отметить, что гидроксихлорохин и ингибитор IL-6 могут в значительной степени увеличить метаболизм ингибиторов кальциневрина и mTOR-ингибиторов и увеличить его концентрацию. Это требует повышенного внимания и возможного снижения дозирования препаратов [42].

Использование комбинации лопинавира и ритонавира не рекомендуется со многими формами стероидов, а также симвастатином, аторвастатином, домперидоном и сиролимузом. Существует, кроме того, риск потенциального взаимодействия с циклоспирином, микофенолатом и такролимусом. Побочным действием данных схем может оказаться изменение длительности интервала QT, что требует тщательного наблюдения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [43]. Однако имеются данные об успешном лечении COVID-19 у реципиентов печени в таких случаях [48].

M. Fernández-Ruiz et al. использовали лопинавир и ритонавир для лечения 8 реципиентов почек [44%], 6 – печени [33%] и 3 – сердца [22%], инфицированных SARS-CoV-2. К терапии в 50% случаев был добавлен гидроксихлорохин. При этом пациентам ни в одном случае не была отменена иммуносупрессивная терапия. Уровень летальности составил 28% [47].

M.R. Pereira et al. использовали для лечения пациентов гидроксихлорохин, а при недостаточности терапии добавляли ремдесивир. Дополнительно применялись: азитромицин или тоцилизумаб при развитии «цитокинового шторма». Подход к иммуносупрессивной терапии заключался в умеренном снижении доз препаратов, особенно микофенолата мофетила и азатиоприна. Летальность при этом составила 18%. В данном исследовании не представлены данные

о течении заболевания и различии подходов в лечении в зависимости от пересаженного ранее органа, хотя в него были включены 46 пациентов – 17 пациентов с трансплантированными легкими, 13 – печени, 9 – сердца и 5 – с двумя трансплантированными органами [19].

По данным E. Montagud-Marras et al., для лечения 33 реципиентов почки, двое из которых являлись еще и реципиентами поджелудочной железы, был назначен лопинавир и ритонавир. В плане подхода к иммуносупрессии отмечалась отмена микофенолата мофетила, ингибиторов кальциневрина и mTOR-ингибиторов у всех пациентов. Стоит отметить, что результатом данной схемы лечения явилась выживаемость реципиентов, составившая 94% [49].

Летальность среди реципиентов трансплантированных органов с инфекцией SARS-CoV-2 оказалась выше по сравнению с таковой среди пациентов с COVID-19 в целом. Максимальная иммуносупрессивная нагрузка у реципиентов отмечается в первые 3 месяца после трансплантации, когда пациенты подвергаются максимальному риску вирусной инфекции и тяжести ее проявлений в этот период [50]. У пациентов с трансплантированными органами клиническая картина COVID-19 может значительно отличаться от таковой в общей популяции, поэтому к ним стоит относиться более настороженно.

Американское общество трансплантологии (AST) кроме ограничения контактов с инфицированными и строжайшей самоизоляции рекомендует вакцинировать всех больных с трансплантированными органами [51]. К настоящему моменту используются следующие технологические платформы для создания вакцин: инактивированные цельновирионные вакцины, векторные нереплицируемые вакцины, РНК-вакцины и рекомбинантные белковые вакцины [52].

Пандемия SARS-CoV-2 представляет огромную угрозу для пациентов с трансплантированными органами и сопряжена с более высокими рисками летальности, чем в общей популяции. Вакцинация может снизить риск заражения SARS-CoV-2 или тяжесть течения заболевания. Однако иммуносупрессивная терапия может значительно уменьшить или изменить эффективность разного вида вакцин [53].

Вакцинация

В XXI веке человечество столкнулось с такими заболеваниями, как тяжелый острый респираторный синдром, ближневосточный респира-

торный синдром и вирус Эбола. Благодаря накопленному опыту, вакцина к SARS-CoV-2 была разработана в короткие сроки и имеет высокую эффективность.

К настоящему моменту используются следующие технологические платформы для создания вакцин: инактивированные цельновирионные вакцины, векторные нереплицируемые вакцины, м-РНК-вакцины и рекомбинантные белковые вакцины [54].

По сравнению с данными общей популяции эффективность формирования гуморального иммунитета у реципиентов солидных органов оказывается значительно более низкой. Факторами риска снижения иммунного ответа признаны пожилой возраст и сопутствующий СД. Также отмечается корреляция между давностью проведенной трансплантации и показателем функции почек (скорость клубочковой фильтрации). Необходимость в применении высоких доз и тройной иммуносупрессивной терапии снижает частоту сероконверсии [55, 56].

Формирование гуморального иммунитета после одной дозы м-РНК-вакцины не превышает 11%, а после второй – 36%. Только при вакцинации тремя дозами данного вида вакцины был получен серопозитивный результат в 65,6% случаев. При применении первой дозы векторной вакцины серологический ответ достигает уровня 16,7%, однако после второй и третьей дозы он не превышает 50% [57].

В части случаев вакцинация у реципиентов проходит с минимальными нежелательными проявлениями (повышение температуры тела до 37,5°C, миалгия). В подавляющем большинстве случаев она переносится бессимптомно, вне зависимости от вида препарата [58].

В исследовании С.Э. Восканяна и соавт. было продемонстрировано клиническое значение вакцинации на примере реципиентов печени. В группе вакцинированных, ранее не болевших новая коронавирусная инфекция была выявлена у 7% реципиентов печени, тогда как у невакцинированных – в 34% [59].

Так же, как и при вакцинации против гриппа, одним из вариантов улучшения иммунного ответа может послужить увеличение дозы вакцины для реципиентов солидных органов [60].

Заключение

COVID-19 у больных с терминальной стадией хронических заболеваний разных органов и перенесших операцию трансплантации солидных органов, имеет разные виды течения и варианты лечения, что зависит от его тяжести, клинико-морфологических характеристик больных, а также от вида ранее трансплантированного органа. Несмотря на сопоставимые результаты лечения госпитализированных больных данной группы, в настоящее время не разработаны алгоритмы их ведения и наблюдения, что требует дальнейших поисков в этом направлении.

Список литературы/References

1. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017;390(10105):1888–917. PMID: 28434650 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30788-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30788-2)
2. Kramer A, Boenink R, Stel VS, Santiuste de Pablos C, Tomović F, Golan E, et al. The ERA-EDTA registry annual report 2018: a summary. *Clin Kidney J*. 2020;14(1):107–123. PMID: 33564410 <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa271>
3. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(2):8–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>
4. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(10):1003–1015. PMID: 32811772 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.07.010>
5. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293–1317. PMID: 30259574 <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
6. Alam MR, Kabir MR, Reza S. Comorbidities might be a risk factor for the incidence of COVID-19: evidence from a web-based survey. *Prev Med Rep*. 2021;21:101319. PMID: 33489728 <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101319>
7. Huang C, Soleimani J, Herasevich S, Pinevich Y, Pennington KM, Dong Y, et al. Clinical characteristics, treatment, and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a scoping review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(1):183–202. PMID: 33413817 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.022>
8. Puellas VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590–592. PMID: 32402155 <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
9. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219–227. PMID: 32327202 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
10. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):161–176. PMID: 33067383 <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060897>
11. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1157–1165. PMID: 32345702 <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. PMID: 32171076 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. PMID: 32320003 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
14. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2871–2872. PMID: 32283124 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.011>
15. De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, Bocchino PP, Conrotto F, Saglietto A, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(1):88–89. PMID: 32343497 <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009166>
16. Gómez, MP, Irazábal MMJr, Manyalich M. International registry in organ donation and transplantation (IRO-DAT) – 2019 worldwide data. *Transplantation*. 2020;104(S3):S272. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000699864.69759.d7>
17. Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):e95–e96. PMID: 32407668 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31040-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31040-0)
18. Alfshawy M, Elbendary A, Mohamed M, Nassar M. COVID-19 mortality in transplant recipients. *Int J Organ Transplant Med*. 2020;11(4):145–162. PMID: 33335696
19. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800–1808. PMID: 32330343 <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
20. Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A, Anjan S, Reynolds JM, Kittipibul V, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35(1):100588. PMID: 33246166 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100588>
21. Готье С.В., Шевченко А.О., Цирульникова О.М., Хомяков С.М., Котенко О.Н., Виноградов В.Е. и др. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-реципиент». *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(3):8–17. Gautier SV, Shevchenko AO, Tsiurlikova OM, Khomyakov SM, Kotenko ON, Vinogradov VE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from national multicenter observational study «ROKKOR-recipient». *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(3):8–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-8-17>
22. Imam A, Abukhalaf SA, Imam R, Abu-Gazala S, Merhav H, Khalaileh A. Kidney transplantation in the times of COVID-19 – a literature review. *Ann Transplant*. 2020;25:e925755. PMID: 33413817

- 32703929 <https://doi.org/10.12659/AOT.925755>
23. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020;97(6):1076–1082. PMID: 32354637 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.018>
24. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. PMID: 32211816 <https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2020.0950>
25. Abu Jawdeh BG. COVID-19 in kidney transplantation: outcomes, immunosuppression management, and operational challenges. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(5):383–389. PMID: 33308503 <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.07.004>
26. Кантария Р.О., Мойсюк Я.Г., Прокопенко Е.И., Карапатьян А.Р., Аммосов А.А., Макевнина А.В. и др. Особенности течения и исходы новой коронавирусной инфекции у реципиентов ренального трансплантата. *Трансплантология.* 2021;13(4):339–355. Kantariya RO, Moysyuk YG, Prokopenko EI, Karapityan AR, Ammosov AA, Makevnina AV, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation.* 2021;13(4):339–355. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-339-355>
27. Balsara KR, Rahaman Z, Sandhaus E, Hoffman J, Zalawadiya S, McMaster W, et al. Prioritizing heart transplantation during the COVID-19 pandemic. *J Card Surg.* 2021;36(9):3217–3221. PMID: 34137079 <https://doi.org/10.1111/jocs.15731>
28. Singhvi A, Barghash M, Lala A, Mitter SS, Parikh A, Oliveros E, et al. Challenges in heart transplantation during COVID-19: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(9):894–903. PMID: 32891266 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.06.015>
29. Aziz H, Lashkari N, Yoon YC, Kim J, Sher LS, Genyk Y, et al. Effects of coronavirus disease 2019 on solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2020;52(9):2642–2653. PMID: 33127076 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.09.006>
30. Vilario J, Al-Ani M, Manjarres DG, Lascano JE, Cherabuddi K, Elgendy AY, et al. Severe COVID-19 after recent heart transplantation complicated by allograft dysfunction. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1347–1350. PMID: 32835277 <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.05.066>
31. Carmona M, Álvarez M, Marco J, Mahillo B, Domínguez-Gil B, Núñez JR, et al. Global Organ Transplant Activities in 2015. Data from the Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT). *Transplantation.* 2017;101:S29. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000525015.43613.75>
32. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–1207. PMID: 31995857 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
33. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020;40(6):1278–1281. PMID: 32251539 <https://doi.org/10.1111/liv.14470>
34. Sahin TT, Akbulut S, Yilmaz S. COVID-19 pandemic: its impact on liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2020;26(22):2987–2999. PMID: 32587443 <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.2987>
35. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aroman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(11):1008–1016. PMID: 32866433 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30271-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30271-5)
36. Rabiee A, Sadowski B, Adeniji N, Perumalswami PV, Nguyen V, Moghe A, et al. Liver injury in liver transplant recipients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): U.S. multicenter experience. *Hepatology.* 2020;72(6):1900–1911. PMID: 32964510 <https://doi.org/10.1002/hep.31574>
37. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. *Hepatology.* 2020;72(1):287–304. PMID: 32298473 <https://doi.org/10.1002/hep.31281>
38. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep.* 2020;2(5):100169. PMID: 32835190 <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100169>
39. Lagana SM, De Michele S, Lee MJ, Emond JC, Griesemer AD, Tulin-Silver SA, et al. COVID-19 associated hepatitis complicating recent living donor liver transplantation. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(8):929–932. PMID: 32302212 <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0186-SA>
40. Romagnoli R, Gruttadauria S, Tisone G, Maria Ettorre G, De Carlis L, Martini S, et al. Liver transplantation from active COVID-19 donors: a lifesaving opportunity worth grasping? *Am J Transplant.* 2021;21(12):3919–3925. PMID: 34467627 <https://doi.org/10.1111/ajt.16823>
41. Ong JP, Barnes DS, Younossi ZM, Gramlich T, Yen-Lieberman B, Goormastic M, et al. Outcome of de novo hepatitis C virus infection in heart transplant recipients. *Hepatology.* 1999;30(5):1293–1298. PMID: 10534352 <https://doi.org/10.1002/hep.510300519>
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):S1–S155. PMID: 19845597 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>
43. El Kassas M, Alboraei M, Al Bala-kosy A, Abdeen N, Afify S, Abdalgaber M, et al. Liver transplantation in the era of COVID-19. *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(2):69–75. PMID: 32439237 <https://doi.org/10.1016/j.jag.2020.04.019>
44. APASL Covid-19 Task Force, Lau G, Sharma M. Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatol Int.* 2020;14(4):415–428. PMID: 32447721 <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10054-w>
45. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1859–1863. PMID: 32181990 <https://doi.org/10.1111/ajt.15869>
46. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. PMID: 32678530 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

47. Chui AK, Rao AR, Chan HL, Hui AY. Impact of severe acute respiratory syndrome on liver transplantation service. *Transplant Proc.* 2004;36(8):2302–2303. PMID: 15561228 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.08.018>
48. Liu B, Wang Y, Zhao Y, Shi H, Zeng F, Chen Z. Successful treatment of severe COVID-19 pneumonia in a liver transplant recipient. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1891–1895. PMID: 32243673 <https://doi.org/10.1111/ajt.15901>
49. Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa JV, Cucchiari D, Ventura-Aguar P, Revuelta I, et al. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single center cohort of kidney recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(10):2958–2959. PMID: 32368838 <https://doi.org/10.1111/ajt.15970>
50. Cordero E, Pérez-Romero P, Moreno A, Len O, Montejo M, Vidal E, et al. Pandemic influenza A (H1N1) virus infection in solid organ transplant recipients: impact of viral and non-viral co-infection. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):67–73. PMID: 21790857 <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03537.x>
51. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100113. PMID: 32289115 <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
52. Мамровская Т.П., Краснова Н.А., Пирог Л.В., Добрых В.А. Безопасность вакцинопрофилактики COVID-19: обзор литературы и собственный опыт применения. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2021;(3):6–12. Мамровская Т.П., Краснова Н.А., Пирог Л.В., Добрых В.А. Safety of COVID-19 vaccine prophylaxis: literature review and clinical experience of its implementation. *Far East Medical Journal.* 2021;(3):6–12. (In Russ.). <http://doi.org/10.35177/1994-5191-2021-3-6-12>
53. Hou YC, Lu KC, Kuo KL. The efficacy of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease and kidney transplantation patients: a narrative review. *Vaccines (Basel).* 2021;9(8):885. PMID: 34452010 <https://doi.org/10.3390/vaccines9080885>
54. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M, Il Shin J, Jha V, Rovin BH, et al. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(7):365–367. PMID: 32409782 <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0305-6>
55. Masset C, Kerleau C, Garandeau C, Ville S, Cantarovich D, Hourmant M, et al. A third injection of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients improves the humoral immune response. *Kidney Int.* 2021;100(5):1132–1135. PMID: 34474075 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.017>
56. Sakuraba A, Luna A, Micic D. Serologic response to coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2022;162(1):88–108.e9. PMID: 34599933 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.055>
57. Sakuraba A, Luna A, Micic D. A systematic review and meta-analysis of serologic response following coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination in solid organ transplant recipients. *Viruses.* 2022;14(8):1822. PMID: 36016444 <https://doi.org/10.3390/v14081822>
58. Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э. Подходы к вакцинации против новой коронавирусной инфекции у реципиентов солидных органов. *Пульмонология.* 2022;32(2):239–243. Polishchuk VB, Kostinov MP, Ryzhov AA, Karchevskaya NA, Tarabrin EA, Kallagov TE. Approaches to vaccination against the new coronavirus infection in solid organ recipients. *Pulmonologiya.* 2022;32(2):239–243. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/08690189-2022-32-2-239-243>
59. Восканян С.Э., Сушков А.И., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Попов М.В., Пашков А.Н. и др. Особенности течения и исходы COVID-19 у реципиентов печени: одноцентровое поперечное исследование. *Трансплантология.* 2022;14(1):20–33. Voskanyan SE, Sushkov AI, Rudakov VS, Svetlakova DS, Popov MV, Pashkov AN, et al. Clinical course and outcomes of COVID-19 infection in liver transplant recipients: single-center cross-sectional study. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2022;14(1):20–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-20-33>
60. Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, Hoschler K, Ferreira V, Ashton P, et al. A double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018;66(11):1698–1704. PMID: 29253089 <https://doi.org/10.1093/cid/cix1082>

Информация об авторах

Дмитрий Валерьевич Шумаков	чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, руководитель отделения хирургии сердца и сосудов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-4204-8865 20% – обзор публикаций
Дмитрий Игоревич Зыбин	канд. мед. наук, заведующий отделением кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0001-7087-5441 15% – обзор публикаций, написание текста рукописи
Алексей Батыргараевич Зулькарнаев	доц., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0001-5405-7887 15% – разработка дизайна исследования, обзор публикаций
Владислав Викторович Донцов	врач сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-2904-5213 , vvdontsov@yandex.ru 20% – написание текста рукописи
Евгений Геннадьевич Агафонов	врач сердечно-сосудистый хирург, научный сотрудник отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-6074-1201 15% – написание текста рукописи
Михаил Александрович Попов	канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-0316-8410 15% – написание текста рукописи

Information about the authors

Dmitriy V. Shumakov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery of Heart and Vessels, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-4204-8865 20%, review of publications
Dmitriy I. Zybin	Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Surgery Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0001-7087-5441 15%, review of publications, writing the text of the manuscript
Aleksey B. Zulkarnaev	Assoc. Prof., Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Surgical Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0001-5405-7887 15%, study design, review of publications
Vladislav V. Dontsov	Cardiovascular Surgeon, Researcher of the Cardiac Surgery Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-2904-5213 , vvdontsov@yandex.ru 20%, writing the text of the manuscript
Evgeniy G. Agafonov	Cardiovascular Surgeon, Researcher of the Cardiac Surgery Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0002-6074-1201 15%, writing the text of the manuscript
Mikhail A. Popov	Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Researcher of the Cardiac Surgery Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0002-0316-8410 15%, writing the text of the manuscript

Статья поступила в редакцию 18.05.2023;
одобрена после рецензирования 14.06.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on May 18, 2023;
approved after reviewing June 14, 2023;
accepted for publication June 28, 2023

<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-390-396>

Особенности течения инфаркта миокарда у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции COVID-19

Н.А. Мурадян[✉], И.М. Кузьмина, Т.Р. Гвинджилия, В.М. Балаян, К.А. Попугаев

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

[✉]Автор, ответственный за переписку: Нина Араиковна Мурадян, врач-кардиолог, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, MuradyanNA@sklif.mos.ru

Аннотация

Острое повреждение миокарда является одним из возможных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19 и может диагностироваться не только в острую фазу инфекции, но и после стабилизации или клинического улучшения состояния пациента. Данный обзор посвящен актуальной проблеме развития острого инфаркта миокарда в период реконвалесценции COVID-19. Патфизиологические механизмы острого инфаркта миокарда в период выздоровления от COVID-19 многообразны. Ключевая роль принадлежит состоянию гиперкоагуляции и системному воспалительному ответу, что может провоцировать дестабилизацию и разрыв нестабильных атеросклеротических кардиальных бляшек. Наиболее часто у реконвалесцентов COVID-19 диагностируют острый инфаркт миокарда 2-го типа на фоне интактных коронарных артерий. В этом случае острый инфаркт миокарда развивается по причине дисбаланса между повышенной потребностью миокарда в кислороде (повышение в крови уровня цитокинов, гиперкатехоламинемия, лихорадка и тахикардия) и снижением кислородного снабжения кардиомиоцитов вследствие гипоксемии и гипотензии. Субклиническое повреждение миокарда может развиваться даже несмотря на сохраненные кровоток и фракцию выброса левого желудочка. В период реконвалесценции при COVID-19 не отмечается четкой связи между развитием острого инфаркта миокарда с тяжестью течения инфекции, сроком от первоначального диагноза и наличием у пациента традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиальные жалобы у реконвалесцентов COVID-19 зачастую интерпретируются как постковидный синдром, особенно учитывая отсутствие у многих больных в анамнезе ишемической болезни сердца. Это может привести к поздней диагностике острой коронарной патологии. Исходя из сказанного, необходимо дальнейшее изучение особенностей острого инфаркта миокарда в период реконвалесценции COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, реконвалесценция, острый инфаркт миокарда

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Мурадян Н.А., Кузьмина И.М., Гвинджилия Т.Р., Балаян В.М., Попугаев К.А. Особенности течения инфаркта миокарда у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Трансплантология*. 2023;15(3):390–396. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-390-396>

Features of the myocardial infarction course in convalescents of the new coronavirus infection COVID-19

N.A. Muradyan[✉], I.M. Kuzmina, T.R. Gvindzhiliya, V.M. Balanyan, K.A. Popugaev

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

[✉]Corresponding author: Nina A. Muradyan, Cardiologist, Researcher of the Urgent Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarction, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, MuradyanNA@sklif.mos.ru

Abstract

Acute myocardial injury is one of the possible complications of the new coronavirus infection COVID-19 and can be diagnosed both in the acute phase of the infection, and also after stabilization or clinical improvement of the patient's condition. This review is devoted to the actual problem of the acute myocardial infarction development during the period of COVID-19 convalescence. The pathophysiological mechanisms of acute myocardial infarction during recovery from COVID-19 are diverse. The key role belongs to the state of hypercoagulation and the systemic inflammatory response, which can provoke destabilization and rupture of unstable atherosclerotic cardiac plaques. Type 2 acute myocardial infarction is most often diagnosed in COVID-19 convalescents against the background of intact coronary arteries. In this case, acute myocardial infarction develops due to an imbalance between increased myocardial oxygen demand (increased levels of cytokines in the blood, hypercatecholaminemia, hyperthermia and tachycardia) and a decrease in oxygen supply to cardiomyocytes due to hypoxemia and hypotension. Subclinical myocardial injury may be present despite normal coronary arteries on angiography and intact left ventricular ejection fraction. There is no clear relationship between the development of acute myocardial infarction during the period of COVID-19 convalescence and the severity of the infection, the time from the initial diagnosis, and the presence of traditional risk factors for cardiovascular diseases in the patient. Cardiac complaints in COVID-19 convalescents are often interpreted as a post-COVID syndrome, especially given the absence of a history of coronary heart disease in many patients, which can lead to late diagnosis. Further study of the features of acute myocardial infarction during the period of COVID-19 convalescence is needed.

Keywords: COVID-19, convalescence, acute myocardial infarction

CONFLICT OF INTERESTS FINANCING

Authors declare no conflict of interest
The study was performed without external funding

For citation: Muradyan NA, Kuzmina IM, Gvindzhiliya TR, Balanyan VM, Popugaev KA. Features of the myocardial infarction course in convalescents of the new coronavirus infection COVID-19. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):390–396. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-390-396>

КА – коронарная артерия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

Введение

Известно, что новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, в первую очередь поражает дыхательную систему и имеет клинические проявления, варьирующие от бессимптомного течения и признаков легкого респираторного заболевания до развития тяжелой вирусной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности и смерти [1]. Вместе с тем клинические и патологоанатомические исследования свидетельствуют о частом поражении сердца у пациентов с COVID-19, что значительно увеличивает риск осложнений и неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции [2, 3].

Следует отметить, что сердечно-сосудистые заболевания могут сформироваться в любой период COVID-19, однако их риск увеличивается с 15-го дня от дебюта инфекции SARS-CoV-2, кроме того, они могут диагностироваться после стабилизации или клинического улучшения и выздоровления пациента [3]. Одним из возможных осложнений у пациентов, перенесших COVID-19, является острый инфаркт миокарда (ОИМ), требующий оказания экстренной помощи. Согласно крупномасштабному исследованию, проведенному в Швеции с участием 86 742 пациентов с COVID-19 и 348 481 человек контрольной группы, риск развития ОИМ (отношение шансов, ОШ) в течение 1-й недели после инфекции составляет 2,89 (95% ДИ [1,51;5,56]), в течение

2-й недели – 2,53 (95% ДИ [1,29;4,94]), а в течение 3-й и 4-й недели – 1,60 (95% ДИ [0,84;3,04]) [4]. Однако на сегодняшний день не опубликовано результатов оригинальных исследований, связанных с изучением особенностей ОИМ у реконвалесцентов COVID-19. Этой проблеме посвящен представленный обзор литературы.

Цель. Выявить особенности течения острого инфаркта миокарда у реконвалесцентов COVID-19 на основании выборки из поисковых баз Google Scholar, PubMed и Cyberleninka за период 2020–2022 гг.

Пациенты, перенесшие COVID-19, не были вакцинированы. В процессе работы рассмотрены факторы риска и сроки возникновения острого инфаркта миокарда у реконвалесцентов COVID-19 в течение 6 месяцев.

Патофизиологические механизмы острого инфаркта миокарда на фоне COVID-19

Было выявлено большое количество патофизиологических механизмов развития ОИМ как в остром периоде коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, так и в периоде реконвалесценции. Они оказались следующими: прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов, опосредованное рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2; дестабилизация атеросклеротической коронарной бляшки; эндотелиальная дисфункция; гиперкоагуляционное состояние; системный воспалительный ответ; васкулит; гипоксия [2, 5, 6]. Установлено, что инфекционные заболевания, в том числе вирусная пневмония, не только провоцируют несоответствие потребности сердца в кислороде и его поступления [7], но также являются протромботическими факторами риска, способствующими нестабильности атеросклеротических бляшек [8]. По данным аутопсии, богатые фибрином микротромбы и микроангиопатическая патология служат основной причиной некроза миокарда, связанного с COVID-19 [9]. При этом патология миокарда может быть вызвана острым ишемическим повреждением из-за тромбоза эпикардальных коронарных артерий (КА) либо микрососудистой обструкцией вследствие микротромбов и так или иначе ассоциирована с повышенным риском летальности [10].

D. Pellegrini et al. (2021) в исследовании 40 сердец умерших от COVID-19 пациентов в 35% случаев обнаружили признаки поражения сердца в виде небольших участков инфаркта и очагов некроза кардиомиоцитов, возникших в первую очередь за счет множественных тромбозов в мел-

ких сосудах [11]. Дальнейший анализ этих тромбов показал, что они состоят из большого количества фибрина и терминального компонента C5b-9, что свидетельствует об иммуноопосредованной реакции. Тромбогенную природу ОИМ в период выздоровления от инфекции COVID-19 подтверждают повышенные показатели гиперкоагуляции у пациентов без предшествующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Помимо гиперкоагуляционного состояния важным предрасполагающим к развитию ОИМ фактором является продолжающееся в фазе реконвалесценции COVID-19 воспаление. В серии исследований, проведенных в Германии, V.O. Puntmann et al. (2020) с помощью магнитно-резонансной томографии обнаружили поражение сердца у 78% из 100 пациентов, выздоровевших от COVID-19, а продолжающееся воспаление миокарда – в 60% наблюдений [13]. Примечательно, что выявленные изменения не зависели от анамнеза сердечно-сосудистой патологии, степени тяжести и особенностей течения COVID-19, а также срока от первоначального диагноза.

Системное воспаление может провоцировать дестабилизацию и разрыв нестабильных атеросклеротических кардиальных бляшек, а гиперкоагуляционное состояние – способствовать тромбозу КА, в результате чего может развиваться ОИМ 1-го типа [6]. Однако наиболее часто поражение КА в период реконвалесценции COVID-19 проявляется ОИМ 2-го типа вследствие дисбаланса между повышенной потребностью миокарда в кислороде (повышение уровня цитокинов, гиперкатехоламинемия, гипертермия и тахикардия) и снижением кислородного снабжения кардиомиоцитов вследствие гипоксемии и гипотензии [14]. Поражение сердца, которое расценивается как ОИМ 2-го типа, определяется у 7–30% пациентов с COVID-19 [15].

Особенности поражения коронарных артерий и клинические характеристики острого инфаркта миокарда

В исследовании G.G. Stefanini et al. (2020) из 28 пациентов с COVID-19, имевших типичную клиническую картину ОИМ с элевацией сегмента ST, в 17 наблюдениях (60,7%) были выявлены признаки окклюзионного поражения КА, требующего реваскуляризации, в то время как у 11 пациентов (39,3%) по данным ангиографии поражение КА отсутствовало [5]. При эхокардио-

графии у 23 пациентов (82,1%) были диагностированы локальные нарушения сократительной способности миокарда, у 3 (10,7%) – диффузная гипокинезия, а у 2 больных (7,1%) нарушения сократимости отсутствовали. Более чем в половине случаев (17 пациентов, 60,7%) фракция выброса левого желудочка была менее 50%.

На отсутствие обструкции КА у больных ОИМ на фоне COVID-19 обращают внимание и другие авторы, при этом у пациентов отмечаются характерные загрудинные боли, изменения на электрокардиограмме и повышение значений кардиоспецифических ферментов. Так, С. Bangalore et al. (2020) представили серию клинических наблюдений 18 пациентов с COVID-19 и ОИМ с подъемом сегмента ST [16]. У 56% пациентов, по данным коронарной ангиографии, не было выявлено гемодинамически значимых стенозов КА.

В ряде наблюдений классические клинические проявления ОИМ в период реконвалесценции новой коронавирусной инфекции сочетаются с сохраняющейся респираторной симптоматикой (кашель, одышка, боль в груди, потеря обоняния и др.) и астеническим синдромом, что в первую очередь интерпретируется как постковидное состояние, затрудняя своевременную диагностику острого поражения миокарда [17]. Как известно, в установлении диагноза ОИМ немаловажную роль играет уровень в крови тропонина. Однако у пациентов с COVID-19 повышение этого показателя может быть обусловлено не только ОИМ, но и наличием вирусного миокардита, микроангиопатией, а также субклиническим течением ишемической болезни сердца [18].

В то же время у многих пациентов с ОИМ отсутствуют указания на хроническую ишемическую болезнь сердца в анамнезе. А. Kini et al. (2021) выявили, что лица без ишемической болезни сердца в анамнезе, равно как и пациенты моложе 65 лет, имеют худший прогноз при развитии ОИМ [19]. Так, среди пациентов в возрасте до 65 лет острое повреждение миокарда было связано с почти двукратным увеличением риска летальности по сравнению с таковыми при хроническом повреждении миокарда. В качестве возможного объяснения этого факта авторы предположили защитную роль вторичной профилактики антитромботическими препаратами острых коронарных событий у пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца. Следует отметить, что наибольший риск наступления смерти при остром повреждении

миокарда приходится на первые 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

В настоящее время нет данных, указывающих на четкую связь развития ОИМ с тяжестью перенесенного COVID-19. Так, по данным Т. Kotecha et al. (2021) среди 148 пациентов с тяжелым COVID-19 и повышенным уровнем тропонина в среднем через 68 дней после выписки из стационара в 28 наблюдениях (19%) был выявлен ОИМ [20]. При этом функция левого желудочка была нормальной у 89% пациентов (средние значения фракции выброса составили $67\% \pm 11\%$). В то же время описаны наблюдения развития ОИМ у пациентов с легким течением инфекции, лечившихся амбулаторно [21].

Учитывая сложности дифференциальной диагностики болей за грудиной при COVID-19, частое отсутствие поражения КА по данным коронарографии, а также отсутствие указаний на хроническую ишемическую болезнь сердца в анамнезе, некоторые авторы предлагают при диагностике ОИМ больше внимания уделять визуализирующим методикам, в частности, магнитно-резонансной томографии сердца [21].

Заключение

Риск развития острого инфаркта миокарда не исчезает после острой фазы новой коронавирусной инфекции COVID-19, а сохраняется и в последующие месяцы, что требует кардиологической настороженности при наблюдении пациентов в период реконвалесценции. Развитие острого инфаркта миокарда у реконвалесцентов COVID-19 – многофакторный процесс, часто не связанный с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также тяжестью течения инфекции и временем установления первичного диагноза. Патоморфологической особенностью острого инфаркта миокарда у пациентов, выздоравливающих от COVID-19, является развитие преимущественно острого инфаркта миокарда 2-го типа на фоне интактных коронарных артерий. Необходимо помнить о том, что субклиническое повреждение миокарда может присутствовать, несмотря на данные ангиографии, свидетельствующие о нормальном состоянии коронарных артерий, и сохраненные значения фракции выброса левого желудочка. Из этого следует, что использование менее инвазивных методов диагностики коронарной патологии может позволить избежать применения инвазив-

ных вмешательств, поскольку специфика этой категории пациентов заключается в том, что при коронарографии коронарные артерии часто выглядят интактными. Таким образом, особенно-

сти течения острого инфаркта миокарда в период реконвалесценции при COVID-19 требуют дальнейшего изучения.

Список литературы/References

1. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. PMID: 32320003 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
2. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from the ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2372–2375. PMID: 32199938 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.021>
3. Hendren NS, Grodin JL, Drazner MH. Unique patterns of cardiovascular involvement in coronavirus disease-2019. *J Card Fail*. 2020;26(6):466–469. PMID: 32417379 <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.006>
4. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet*. 2021;398(10300):599–607. PMID: 34332652 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5)
5. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation*. 2020;141(25):2113–2116. PMID: 32352306 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>
6. Trivi M, Lalor N, Spaletta P, Raffaelli A, Costabel J, Belardi J. Infarto agudo de miocardio en pacientes convalecientes de neumonía por COVID-19. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(Suppl 6):97–99. Spanish. PMID: 33481739
7. Jirak P, Larbig R, Shomanova Z, Fröb EJ, Dankl D, Torgersen C, et al. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: results from a multicentre study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):37–46. PMID: 33350605 <https://doi.org/10.1002/ehf2.13136>
8. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, et al. Association between cardiac injury and mortality in hospitalized patients infected with avian influenza A (H7N9) virus. *Crit Care Med*. 2020;48(4):451–458. PMID: 32205590 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004207>
9. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation*. 2021;143(3):230–243. PMID: 33197204 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754>
10. Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancina G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *J Hypertens*. 2021;39(7):1282–1292. PMID: 33687179 <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002819>
11. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, Sakamoto A, Kawai K, Giannatti A, et al. Microthrombi as a major cause of cardiac injury in COVID-19: a pathologic study. *Circulation*. 2021;143(10):1031–1042. PMID: 33480806 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828>
12. Wong SW, Fan BE, Huang W, Chia YW. ST-segment elevation myocardial infarction in post-COVID-19 patients: a case series. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(5):425–430. PMID: 34100519 <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.202175>
13. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. PMID: 32730619 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
14. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504–1507. PMID: 32317203 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. PMID: 32031570 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
16. Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 – a case series. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2478–2480. PMID: 32302081 <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
17. Morishita T, Takada D, Shin JH, Higurashi T, Kunisawa S, Imanaka Y. Trends,

treatment approaches, and in-hospital mortality for acute coronary syndrome in Japan during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Atheroscler Thromb.* 2021;29(5):597–607. PMID: 33790127 <https://doi.org/10.5551/JAT.62746>

18. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail.* 2020;26(6):470–475. PMID: 32315733 <https://doi.org/10.1016/J.CARDFAIL.2020.04.009>

19. Kini A, Cao D, Nardin M, Sartori S, Zhang Z, Pivato CA, et al. Types of myocardial injury and mid-term outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(5):438–446. PMID: 34458912 <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab053>

20. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.*

2021;42(19):1866–1878. PMID: 33596594 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab075>

21. Mohamed Ali A, Wasim D, Larsen TH, Bogale N, Bleie Ø, Saeed S. Acute myocardial infarction due to microvascular obstruction in a young woman who recently recovered from COVID-19 infection. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(6):66. PMID: 34198838 <https://doi.org/10.3390/jcdd8060066>

Информация об авторах

**Нина Араиковна
Мурадян**

врач-кардиолог, научный сотрудник отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0003-1002-6629>, MuradyanNA@sklif.mos.ru
30% – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование текста

**Ирина Михайловна
Кузьмина**

канд. мед. наук, врач-кардиолог, заведующая научным отделением неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, KuzminaIM@sklif.mos.ru
30% – внесение принципиальных изменений в статью, редактирование текста

**Тамара Романовна
Гвинджилия**

младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0003-3362-3557>, GvindhiliaTR@sklif.mos.ru
10% – поиск и отбор публикаций в базах данных

**Ваграм Мисакович
Балаян**

врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0002-0862-2723>, BalanyanVM@sklif.mos.ru
10% – обработка материала, редактирование текста

**Константин Александрович
Попугаев**

проф. РАН, д-р мед. наук, заместитель директора – руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>, PopugaevKA@sklif.mos.ru
20% – внесение принципиальных изменений, утверждение окончательного варианта статьи

Information about the authors

Nina A. Muradyan	Cardiologist, Researcher of the Urgent Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarction, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-1002-6629 , MuradyanNA@sklif.mos.ru 30%, collection and processing of data, text writing, and his editing
Irina M. Kuzmina	Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of the Scientific Department of Urgent Cardiology for Patients with Myocardial Infarction, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0001-9458-7305 , KuzminaIM@sklif.mos.ru 30%, making essential changes to the article, editing the text
Tamara R. Gvindzhiliya	Junior Researcher of the Urgent Cardiology Department for Patients with Myocardial Infarction, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0003-3362-3557 , GvindzhiliaTR@sklif.mos.ru 10%, search and selection of publications in databases
Vagram M. Balanyan	Cardiovascular Surgeon of Cardiac Surgery Department No. 1, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0002-0862-2723 , BalanyanVM@sklif.mos.ru 10 %, data processing, text editing
Konstantin A. Popugaev	Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director – Head of the Regional Vascular Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0002-6240-820X , PopugaevKA@sklif.mos.ru 20%, making essential changes, approval of the final version of the article

Статья поступила в редакцию 31.05.2023;
одобрена после рецензирования 23.06.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on May 31, 2023;
approved after reviewing June 23, 2023;
accepted for publication June 28, 2023

ФЕНОМЕН ДЕМИХОВА.

В Институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.). В.П. Демихов и его эксперименты в области пересадки органов в 1968–1973 гг.

С.П. Глянцев

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ,
121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135;ФГБНУ «ННИИ ОЗ им. Н.А. Семашко»,
105064, Россия, Москва, Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Автор, ответственный за переписку: Сергей Павлович Глянцев, проф., д-р мед. наук, заведующий отделом истории сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, заведующий сектором истории медицины и фактографии отдела истории медицины ННИИ ОЗ им. Н.А. Семашко, spglyantsev@mail.ru

Аннотация

В статье проведен анализ экспериментальных исследований В.П. Демихова, проведенных им в 1968–1973 гг., путем изучения содержания его отчета о проделанной работе за этот период времени, представленном на заседании Ученого Совета Института им. Н.В. Склифосовского в июле 1973 г. для переизбрания в должности руководителя лаборатории по пересадке органов на новый 5-летний срок. Из анализируемого документа следует, что объем работы В.П. Демихова и его сотрудников значительно превышали те данные, которые были указаны в отчетных документах института за 1973 г., в планах НИР на 1974 г. и планах внедрения ее результатов в практику здравоохранения в 1974 г. В приведенной в отчете таблице указано, что в 1968–1973 гг. В.П. Демихов провел более 485 различных экспериментов, включая пересадку жизненно важных органов, опыты по перфузии изолированных органов, оживлению трупных сердец, а также по гетерогенному переливанию крови. Он активно сотрудничал с хирургами многих клинических учреждений г. Москвы (Институт туберкулеза, больница им. С.П. Боткина, госпитали Московского военного округа) и других городов страны (Фрунзе, Тюмень), проводя с ними совместные экспериментальные и клинические исследования. Однако попытки внедрить разработанные им методы в клиническую практику оказались тщетными. Из всех его достижений разных лет в 1971 г. в клинике был применен метод реплантации конечности, которую успешно провел профессор Б.Д. Комаков.

Ключевые слова: история трансплантологии, В.П. Демихов, его научная и экспериментальная деятельность в 1968–1973 гг., реплантация конечности

Конфликт интересов Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Глянцев С.П. Феномен Демихова. В Институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.). В.П. Демихов и его эксперименты в области пересадки органов в 1968–1973 гг. *Трансплантология*. 2023;15(3):397–408. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-397-408>

PHENOMENON OF DEMIKHOV.

At N.V. Sklifosovsky Institute (1960–1986). V.P. Demikhov
and his experiments in the field of organ transplantation in 1968–1973

S.P. Glyantsev

*A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery,
135 Roublyevskoe Hwy., Moscow 121552 Russia;**N.A. Semashko National Research Institute of Public Health,
12 Bldg. 1 Vorontsovo Pole St., Moscow 105064 Russia*

Corresponding author: Sergey P. Glyantsev, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of the History of Cardiovascular Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery; Head of the Sector for the History of Medicine and Factography of the Department for the History of Medicine, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, spglyantsev@mail.ru

Abstract

The article analyzes the experimental studies of V.P. Demikhov conducted by him in 1968–1973, by studying the content of his report on the work done during this period of time and presented at the Meeting of the Academic Council of N.V. Sklifosovsky Institute in July 1973 for the re-election for the position of the Head of the Organ Transplantation Laboratory for a new 5-year term. It follows from the analyzed document that the extent of the research made by V.P. Demikhov and his staff significantly exceeded the data that were presented in the Institute's reporting documents for 1973, in the Research Plans for 1974, and the plans for implementing the research results in healthcare practice in 1974. The Table that illustrated the report indicated that in 1968–1973 V.P. Demikhov conducted more than 485 different experiments, including transplantation of vital organs, experiments on perfusion of isolated organs, resuscitation of cadaveric hearts, and heterogeneous blood transfusion. He actively collaborated with surgeons from many clinical institutions in Moscow (Institute of Tuberculosis, S.P. Botkin Hospital, Hospitals of the Moscow Military District) and other cities of the country (Frunze, Tyumen), conducting joint experimental and clinical studies with them. However, attempts to introduce the methods developed by him into clinical practice were futile. Of all his achievements in different years, the method of upper limb reimplantation was successfully applied in clinic in 1971 by Professor B.D. Komarov.

Keywords: history of transplantology, V.P. Demikhov, his scientific and experimental activities in 1968–1973, upper limb replantation

CONFLICT OF INTERESTS

Author declares no conflict of interest

FINANCING

The study was performed without external funding

For citation: Glyantsev SP. Phenomenon of Demikhov. At N.V. Sklifosovsky Institute (1960–1986). V.P. Demikhov and his experiments in the field of organ transplantation in 1968–1973. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):397–408. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-397-408>

Введение

Ранее мы рассмотрели и проанализировали достижения В.П. Демикова и коллектива его лаборатории в период с 1969 по 1972 г. [1, 2]. В настоящей статье это исследование продолжено. В основу анализа легли протоколы заседаний Ученого Совета Института им. Н.В. Склифосовского за 1973 г. Особое внимание уделено отчету В.П. Демикова (рис. 1) за 5-летний период (с 1968 по 1973 г.) для переизбрания его на должность руководителя лаборатории по пересадке органов. Но вначале приведем несколько выдержек из документов, предшествующих

отчету В.П. Демикова о его работе, где упоминаются лаборатория по пересадке органов или ее сотрудники.

Исследования, проводимые в лаборатории по пересадке органов Института им. Н.В. Склифосовского в 1973 г.

На заседании Ученого Совета 21 февраля 1973 г. слушали доктора медицинских наук Л.Л. Гугушвили, который выступил с инициативой создания самостоятельной лаборатории хирургической анатомии. Еще в 1971 г. Л.Л. Гугушвили просил Ученый Совет создать лабораторию патологии сосудов и кровообраще-

ния, в которой среди прочих предусматривалось проведение анатомических исследований. После этого в Институте была создана *лаборатория клинической физиологии*, в которой анатомических исследований не проводилось. Поэтому докладчик просил разрешения создать новое подразделение. Целью его создания, по мнению Л.Л. Гугушвили, могли быть проведение исследований с целью изучения патогенеза неотложных хирургических заболеваний и обучения врачей-хирургов топографической анатомии пораженных органов и тканей.



Рис. 1. В.П. Демихов. 1970-е гг.

Fig. 1. V.P. Demikhov. 1970s

Однако члены Ученого Совета не поддержали выступавшего, считая, что данное научное направление не входит в число направлений НИР Института. В результате сошлись на мнении, что создавать такую лабораторию в скорпомощном институте нецелесообразно, а этим направлением должен заниматься Институт морфологии АМН СССР, центральный институт усовершенствования (ЦИУ) врачей или профильные кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии медицинских институтов. Отметим, что выступавшие члены Совета справедливо критиковали Л.Л. Гугушвили за то, что тот отстранился от исследований в лаборатории по пересадке органов, сотрудником которой он является и которой руководил В.П. Демихов.

Главное, о чем хотел сказать Л.Л. Гугушвили, заключалось в его убеждении в необходимости продолжить изучение обнаруженного им в печени на модели портальной гипертензии феномена *ретроградного кровообращения*, которое, по его мнению, существует и в других органах как в норме, так и при патологии, выполняя компенсаторную или декомпенсаторную функцию. Этот феномен, считал Л.Л. Гугушвили, подтверждался сегментарным строением органов, а его изучение позволит пересмотреть анатомическую целесообразность некоторых органоуносящих операций и разработать новые, функционально обоснованные методы трансплантации органов. Причем полученные Л.Л. Гугушвили результаты относились не столько к изучению сегментарного строения печени, сколько к обоснованию методов и объема ее резекций и замещения резецированных частей органа фрагментами гомопечени [3, с. 46–77]. Однако, как мы знаем, к пересадкам печени в клинике Институт им. Н.В. Склифосовского приступит много позже.

На Ученом Совете 14 марта 1973 г. был рассмотрен вопрос «О результатах внедрения научных исследований в практику здравоохранения» (рис. 2). Докладывал ученый секретарь Института кандидат медицинских наук А.С. Кузнецов. Он говорил о директивах XXIV съезда КПСС, разработке и внедрении в практическое здравоохранение новых методов диагностики и лечения.



Рис. 2. На заседании Ученого Совета Института им. Н.В. Склифосовского. 1970-е гг. Из архива профессора Б.Д. Комарова

Fig. 2. At the Meeting of the Academic Council of the N.V. Sklifosovsky Institute. 1970s. From the archives of Professor B.D. Komarov

В том числе он сказал, что нет ни малейшего сомнения в том, что Институт им. Н.В. Склифосовского с честью выполнил все взятые на себя к

съезду социалистические обязательства и действительно сделал очень много полезного и нужного для практического здравоохранения. Отметим, что в докладе было сказано и об одном из достижений в области трансплантации органов и тканей: в 1973 г. несколько сотрудников Института во главе с Б.А. Петровым получили авторское свидетельство СССР на изобретение под названием «Устройство для сохранения изолированных органов» [3, с. 104–118].

Ученый Совет 4 апреля 1973 г. рассмотрел один, но очень важный вопрос. Руководитель отдела неотложной хирургии, заведующий отделением черепно-мозговой травмы, секретарь партийной организации Института им. Н.В. Склифосовского, профессор В.В. Лебедев (рис. 3) доложил о состоянии идейно-воспитательной работы в коллективе.



Рис. 3. Профессор В.В. Лебедев. 1970-е гг.

Fig. 3. Professor V.V. Lebedev. 1970s

В конце выступления В.В. Лебедев отметил, что, по его мнению, в Институте им. Н.В. Склифосовского не создано ни одной новой научной школы. *«Раньше, – говорил докладчик, – мы имели школы хирурга С.С. Юдина, физиолога С.С. Брюхоненко, терапевта А.Н. Крюкова, хирурга А.А. Русанова, травматолога В.В. Гориневской. Сейчас мы имеем хирургические школы Б.А. Петрова и Д.А. Арапова... И что*

далее? Где новые научные школы? Где ученые с мировым именем?» – обращаясь к залу, вопрошал В.В. Лебедев. Но вопрос оказался риторическим [3, с. 139–145].

На состоявшемся 24 мая 1973 г. заседании Ученого Совета Института в числе прочих был рассмотрен вопрос об избрании на должность младшего научного сотрудника лаборатории трансплантации органов Е.Б. Каневской. Любопытно, что против ее кандидатуры выступил В.П. Демихов. Он сказал, что ввиду большого перерыва в работе она не сможет соответствовать тем высоким требованиям, которые предъявляются к научным сотрудникам Института. Почему он так поступил, непонятно. Ведь он постоянно просил увеличить штаты своей лаборатории. Но после его выступления Е.Б. Каневскую забаллотировали [3, с. 253].

13 июня 1973 г. заместитель директора Института им. Н.В. Склифосовского профессор А.П. Кузьмичев¹ (рис. 4) сделал доклад о проекте НИР на 1974 г. Речь зашла о тематических картах. Последовала критика некоторых подразделений, которые таких карт не сдали или планировали слишком общие темы. Тематических карт лаборатории В.П. Демихова среди сдавших не было. Но ларчик открывался просто.



Рис. 4. Профессор А.П. Кузьмичев. 1970-е гг.

Fig. 4. Professor A.P. Kuzmichev. 1970s

¹ Кузьмичев Александр Павлович (1921–1996), советский торакальный хирург, организатор науки. С 1970 по 1995 г. работал заместителем директора по научной работе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Когда А.П. Кузьмичев перешел к переходным темам народно-хозяйственного значения, то в числе прочих он назвал две темы лаборатории по пересадке органов: 1) разработка новых хирургических методов трансплантации, консервирования и поддержания жизнеспособности органов и тканей и 2) разработка новых методов длительного поддержания жизнеспособности донорских органов. Иначе говоря, тематических карт у В.П. Демихова не было потому, что на переходные темы они не оформлялись.

Отметим выступление заведующего отделом острых терапевтических заболеваний профессора А.П. Голикова, который сообщил, что в план НИР его подразделения включена тема о закрытых повреждениях сердца, и что ему в ее выполнении нужна помощь экспериментальной лаборатории. Но о какой лаборатории шла речь, неясно [4, с. 17–32].

Следом за А.П. Кузьмичевым с докладом «О плане внедрения результатов НИР на 1974 г.» выступила руководитель организационно-методического отдела А.В. Румянцева.

Из доклада А.В. Румянцевой также следовало, что всего по Институту планировалось внедрить результаты НИР по 55 темам и 11 проблемам, но ни одной темы по трансплантации органов для внедрения предложено не было [4, с. 45–46].

О достижениях В.П. Демихова и лаборатории по пересадке органов Института им. Н.В. Склифосовского к 1973 г.

4 июля 1973 г. на очередном заседании Ученого Совета состоялись перевыборы заведующего лабораторией по пересадке органов доктора биологических наук В.П. Демихова на очередной срок [4, с. 87]. Приведем краткое изложение его «Отчета о работе лаборатории по пересадке органов за 5 лет (1968–1973 гг.)».

«Как экспериментатор я начал свою научную деятельность еще будучи студентом физиологического отделения биологического факультета МГУ. В 1937 г. мною был сконструирован и изготовлен протез сердца (два смежных мембранных насоса, выполнявших функции левого и правого желудоч-

ков). Этот протез в эксперименте был помещен на место удаленного сердца собаки, за счет которого она прожила 5 с половиной часов. Один из этих экспериментов был продемонстрирован пионеру искусственного кровообращения С.С. Брюхоненко.

30 лет спустя, американский ученый Колфф² написал в своем сообщении о протезе сердца, что *первым, кто заместил сердце протезом в эксперименте, был советский исследователь В.П. Демихов* (курсив наш. – Авт.). Другой американский хирург, доктор Кули³, 32 года спустя перенес результаты эксперимента в клинику. С помощью протеза он поддерживал жизнь неоперабельного больного в течение трех суток, после чего пересади донорское сердце.

В 1940 г. нами были начаты эксперименты по пересадке сердца у теплокровных животных (собак), но мобилизация в армию и наступившая война прервали эти эксперименты. Во время войны я работал врачом-патологоанатомом госпиталей 1-й линии, что позволило приобрести большой опыт в анализе причин смерти раненых и больных, который я применил в послевоенное время при анализе причин гибели животных с пересаженными органами.

В 1946 г. нами *впервые в науке* (курсив наш. – Авт.) была экспериментально доказана возможность полной замены сердца и легких у высших теплокровных (собак). В 1947 г. результаты экспериментов по пересадке сердца и легких были доложены на 1-й Всесоюзной конференции по грудной хирургии. В том же году в Институте хирургии им. А.В. Вишневского была создана группа по пересадке сердца и других органов. В 1953 г. <...> наша группа была реорганизована в лабораторию по пересадке органов. В 1960 г. <...> руководимая мною лаборатория в полном составе была переведена в Институт им. Н.В. Склифосовского для внедрения в клинику положительных результатов экспериментальных исследований⁴.

В начале 1962 г. сектором здравоохранения ЦК КПСС мне совместно с врачами урологической клиники больницы им. С.П. Боткина было разрешено подсадить почку больному, умиравшему от уремии⁵. Подобные операции в Институте им. Н.В. Склифосовского в то время <...> не проводились.

Состояние больного после операции резко улучшилось. Но из-за того, что больного в то время нельзя было обследовать, пересаженная почка была преждевременно удалена. Через несколько дней больной скончался. Теперь в случае неполноценности пересаженной почки ее удаляют и заме-

² Kolff Willem Johan (1911–2009) – американский врач голландского происхождения, один из пионеров создания искусственной почки (1943) и искусственного сердца (1967); один из основоположников нового направления в медицине – применения искусственных органов с заместительной и вспомогательной целью.

³ Cooley Denton Arthur (1920–2016) – американский сердечно-сосудистый хирург; в 1962–1967 гг. вместе с D. Liotta создал искусственное сердце. В 1969 г. выполнил первую в мире имплантацию искусственного сердца больному, который прожил 65 часов. В 1970 г. впервые обосновал концепцию применения искусственного сердца как «моста к трансплантации» биологического сердца.

⁴ В 1955–1960 гг. В.П. Демихов возглавлял лабораторию по пересадке органов АМН СССР при кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии 1-го ММИ им. И.М. Сеченова.

⁵ Это была вторая в СССР операция подсадки почки в клинику. Первую в 1933 г. провел Ю.Ю. Вороной.

няют новой. Сегодня в мире известны случаи такой успешной замены (если первая почка оказалась некомпетентной, ее удаляют и подсаживают новую).

Наибольшее количество экспериментов нами было проведено по пересадке сердца и легких в раз-

личных вариантах (табл. 1). Эти эксперименты *впервые в науке* (курсив наш. – *Авт.*) доказали возможность пересадки сердца теплокровным (авторское свидетельство СССР № 85878 от 10 июня 1950 г.; *Немецкая энциклопедия* <неразборчиво> стр. 705).

Таблица 1. Количество опытов, выполненных в лаборатории по пересадке органов с 1968 по 1973 г. [4, с. 138–140]
Table 1. Number of experiments performed in the Organ Transplantation Laboratory from 1968 to 1973 [4, p. 138–140]

Вид опыта / год	1968	1969	1970	1971	1972	1973	Всего
1. Пересадка второго сердца в грудную клетку и на периферические сосуды	27	11	14	10	5	4	71
2. Полная замена сердца и легких	4	1	2	3	—	—	10
3. Пересадка комплекса внутренних органов	5	—	1	1	—	5	12
4. Соединение передних и задних половин тела	—	—	7	10	2	—	19
5. Подсадка 2-й головы	8	1	2	1	—	—	12
6. Пересадка конечности	—	—	—	6	—	3	9
7. Пересадка поджелудочной железы	2	—	—	—	—	1	3
8. Подсадка матки с яичниками	2	3	1	—	—	—	6
9. Замена крови у собак на человеческую трупную кровь	—	3	5	—	10	—	18
10. Замена крови у обезьян на человеческую трупную кровь	—	—	—	2	—	—	2
11. Подсадка грудины на шею	4	—	—	—	—	—	4
12. Сохранение изолированного сердечно-легочного комплекса в термостате	4	—	—	—	—	—	4
13. Усовершенствование метода оживления сердца в эксперименте	4	6	—	—	—	—	10
14. Оживление сердца в трупах людей	—	—	—	11	11	1	23
15. Оживление сердца из трупа человека путем подключения его к сосудам свиньи	—	—	—	2	2	—	4
16. Оживление сердца из трупа человека путем подключения его к сосудам собаки	—	—	1	1	—	—	2
17. Оживление почки у человека	—	—	3	—	—	—	3
18. Испытание сшивающего аппарата новой конструкции	4	—	1	3	2	2	12
19. Вживление шунтов Скрибнера ⁶ собакам и свиньям	—	—	—	3	1	—	4
20. Испытание аппарата искусственного кровообращения новой конструкции	3	—	2	5	—	—	10
21. Перерезка спинного мозга и сшивание его корешков	—	—	—	2	1	—	3
22. Опыты по изучению <...> кровообращения желудка (опыты [Л.Л.] Гугушвили)	2	5	4	2	—	—	13
23. Перевязка венозного синуса у собак (опыты [В.С.] Непомнящей)	—	77	—	—	—	—	77
24. Замена крови у обезьян на кровь крупного рогатого скота (совм. с Киргизией)	—	—	1515	—	—	—	1515*
25. Вызывание острого желчного панкреатита у собак (Карелин из 1-го МОЛМИ [им. И.М. Сеченова])	20	—	—	—	—	—	20
26. Пересадка легкого (Фриновская из [Института им. Н.В.] Склифосовского)	—	—	—	—	—	1	1
27. Оживление сердца животного трупной кровью человека	1	21	—	—	—	—	22
28. Анатомическое и экспериментальное обоснование экстренных хирургических вмешательств при острых нарушениях кровообращения (работа на трупах людей выполнена В.П. Демиховым, Л.Л. Гугушвили, В.С. Непомнящей и В.М. Горяиновым)	60	40	—	—	—	—	100
ВСЕГО:	150	168	41	60	44	22	485**

* 1515 опытов по замене крови у обезьян на кровь крупного рогатого скота, большей частью проведенные в г. Фрунзе Киргизской ССР, в общую статистику не вошли. – *Авт.*

** Такое количество операций (485) подсчитано нами. В докладе В.П. Демихова указано 418 операций. – *Авт.*

⁶ Scribner Belding Hibbard (1921–2003) – американский врач, один из пионеров гемодиализа; предложил открытый доступ к системе кровообращения путем соединения артериальной и венозной канюль с помощью U-образной тефлоновой трубки (шунт Скрибнера).

В 1947 г. на 1-й Всесоюзной конференции по грудной хирургии нами были доложены результаты наших экспериментов по пересадке сердца в различных вариантах. В то время многим такие опыты казались фантастикой. Теперь, четверть века спустя, в журнале «Кардиология» № 3 за 1973 г. опубликована обзорная статья из Института трансплантации органов (директор – профессор Г.М. Соловьев) [4, с. 131–133]. Что же касается количества операций пересадки сердца человеку, то всего на 1 декабря 1972 г. в 61 медицинском центре 21 стран мира выполнено 200 пересадок сердца у 197 больных (табл. 2).

Таблица 2. Хроника трансплантаций сердца по годам и странам [4, с. 134]

Table 2. Chronicle of heart transplants by years and countries [4, p. 134]

Год	Страна					Всего (выживших; процент)
	США	Канада	Франция	Южная Африка	Другие страны	
1967	1	—	—	1	—	2 (нет)
1968	54 (4)*	14(1)	10(1)	2	21	101 (6;5,9%)
1969	34(2)	1	—	4(1)	8	47 (3;6,3%)
1970	16(9)	1	—	—	—	17 (4;23,5%)
1971	13(5)	1	—	3(1)	—	17 (6;35,3%)
1972	13(9)	—	—	2	1	16 (9;56%)
Всего	131 (24)	17(1)	10(1)	12(2)	30**	200 (28;14%)

* В скобках указано количество живых реципиентов.

** В СССР выполнено две пересадки сердца человеку – профессором А.А. Вишневым в 1968 г. и профессором Г.М. Соловьевым в 1971 г.

Таким образом, число выживших с пересаженным сердцем во всем мире составило 28 человек, причем наибольший срок жизни составил 4 года. Можно сказать, что проблема пересадки сердца вышла за рамки физиологического эксперимента. Однако трансплантация сердца как чисто клиническая проблема еще далека от своего разрешения, и в этом отношении нам предстоит большая работа по разработке методов, обеспечивающих трансплантацию. Оценку функции состояния пересаженного сердца методом электрокардиографии выполняет В.М. Горайнов.

Наряду с этим, начиная с 1948 г., нами экспериментально разработаны способы оживления и сохранения оживленных органов для пересадки.

На этот способ в 1950 г. было получено авторское свидетельство [на изобретение].

Для организации банка оживленных органов наиболее подходящим является Институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Ежедневно в него поступают больные, которых нужно спасать от поражения одного из жизненно-важных органов, и при невозможности спасения извлекать здоровые органы после смерти для подсадки или пересадки их. С 1969 по 1973 г. опытов по оживлению изолированных трупных органов было проведено 67 (см. табл. 1), что дало возможность в значительной степени усовершенствовать методы их сохранения.

Совместно с Институтом туберкулеза было создано «Устройство для биологической консервации сердечно-легочного препарата» (авторское свидетельство СССР №313542 от 11 июня 1971 г.). Кроме того, нами было проведено 20 опытов по замене крови у животных (собак и обезьян) на человеческую трупную кровь, и 32 опыта по оживлению сердца и почек трупов человека путем подключения их к сосудам животных (собаки, свиньи). Анализируя результаты опытов, мы пришли к выводам, что эти исследования могут иметь большое практическое значение при создании банка органов. В настоящее время наша лаборатория в теоретическом отношении подготовлена для организации такого банка, однако его создание потребует новейшего оборудования и значительного увеличения штата.

Одной из тем нашей лаборатории, вошедшей в народно-хозяйственный план института, является разработка метода подсадки изолированных органов и комплекса органов в эксперименте.

За отчетный период по этой теме было проведено 29 опытов, разработано много схем пересадки отдельных органов (изолированное сердце), а также комплексов органов (печень–почки–поджелудочная железа). Дело в том, что при заболеваниях в патологический процесс нередко вовлекается не один, а несколько органов. Подсадка в таких случаях комплекса органов будет более эффективна, чем подсадка одного.

В следующие 5 лет мы продолжим усовершенствование разработанных методик с целью обоснования рекомендаций для их клинического использования.

Следует отметить учебно-методическую работу, проводимую лабораторией. Большое количество лекций было прочитано для врачей и сотрудников ЦИУ. Научный сотрудник Института туберкулеза т. Рожкова стажировалась [в нашей лаборатории] в 1969 г. В 1970 г. два научных сотрудника с Кубы освоили в [нашей] лаборатории методы пересадки органов, после чего на Кубе была создана аналогичная лаборатория⁷ [5].

Начиная с 1970 г. нами ведется совместная работа с хирургами Московского военного округа

⁷ Первые операции пересадки органов на Кубе были сделаны: почки – в 1970 г., сердца – в 1985 г., сердца и легких – в 1986 г., печени – в 1986 г., поджелудочной железы и почки – в 1986 г., легкого – в 1989 г.

(М.Н. Аничков⁸, И.В. Вигдорчик, В.Г. Костюшкин, В.И. Жигалин) по пересадке и оживлению комплексов органов. Совместно с хирургами Тюмени (Дубровин и др.) была разработана методика временной подсадки и сохранения комплекса печень–почка, которая затем была применена в клинике (курсив наш. – Авт.). Лаборатория оказывает помощь сотрудникам НИИЭХАиИ и М.М. Разгулову в создании и экспериментальном исследовании нового сосудосшивающего аппарата.

На многих экспериментальных опытах, проведенных в лаборатории, присутствовали хирурги из многих городов Советского Союза и других стран (рис. 5).



Рис. 5. В.П. Демихов демонстрирует врачам результаты своих экспериментов. 1970-е гг.

Fig. 5. V.P. Demikhov shows doctors the results of his experiments. 1970s

За участие в Выставке достижений народного хозяйства (ВДНХ) была получена бронзовая медаль. Большое количество лекций было прочитано о достижениях медицины и биологии. Много было прочитано в рамках Общества по распространению научных знаний.

В заключение могу сказать следующее:

1. Выполненные в нашей лаборатории экспериментальные операции были внедрены в клинику человека, в частности, пересадка сердца.

2. Проблема трансплантации переросла в проблему народно-хозяйственного значения в области медицины и здравоохранения. Была выполнена и рекомендована к внедрению в практику большая экспериментальная работа по современной технике операций и по определению рационального метода консервации органов.

3. Большое практическое значение имеют работы по подсадке органов без удаления собственных, что в части случаев приводит к выводу человека из угрожающего состояния. Подсадка органов имеет большое будущее как метод подбора донорского органа.

4. Дальнейшая разработка методов оживления и сохранения донорских органов для пересадки в значительной степени зависит от материально технического снабжения лаборатории аппаратурой и [лекарственными] препаратами.

5. Для более плодотворной работы лаборатории необходимо наличие более тесного контакта со всеми отделениями института» [4, с. 134–137].

Прокомментируем сказанное. Во-первых, обращает на себя внимание динамика количества выполненных экспериментов: если в 1968–1969 гг. их было 318, то в 1970–1971 гг. – 101, а в 1972–1973 гг. (с учетом того, что отчет был сделан в середине года) – всего 66. Причем, если в 1968–1970 гг. подавляющее количество опытов было посвящено пересадкам сердца и других органов, то в 1971–1973 гг. число этих экспериментов резко уменьшилось, и на первый план вышли опыты по оживлению сердца в трупах животных и человека, том числе путем подключения человеческого органа для обеспечения его перфузии к сосудам животных, а также заменное переливание трупной крови человека животному или переливание крови от одного животного другому животному иного вида (например, от коровы – обезьяне и др.). Для этого был сконструирован аппарат искусственного кровообращения оригинальной конструкции, а для соединения сосудов – новый сосудосшивающий аппарат.

Во-вторых, многочисленные и успешные экспериментальные исследования В.П. Демихов проводил с хирургами из Института туберкулеза МЗ СССР, из НИИЭХАиИ, с военными хирургами Московского военного округа, с хирургами из Тюмени, Киргизии и даже Кубы, но почему-то не с хирургами Института им. Н.В. Склифосовского.

В-третьих, почему В.П. Демихов начал свое сообщение с 1937 г.? С экспериментов, которые он проводил после окончания Великой Отечественной войны? С упоминания о том, что у него есть огромный опыт работы врачом-патологоанатомом? Мы полагаем, он сделал так для того, чтобы никто из слушавших его не мог сказать, что не знает, чем он занимается. Чтобы те, кто слушал его в первый раз, прониклись его идеями. Чтобы показать, что эти идеи родились не вчера или сегодня, а много лет назад, и что они были оценены как советскими, так и зарубежными учеными.

⁸ Аничков Милей Николаевич (1920–1991) – военный хирург, доктор медицинских наук, профессор; в 1969 – 1976 гг. – главный хирург Московского военного округа; в 1976–1983 гг. – заведующий отделением сосудистой хирургии, в 1983–1988 гг. – руководитель научно-организационного отдела Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР.

После того, как докладчик завершил свое выступление, ему были заданы вопросы. Первый вопрос задал директор Института профессор Б.Д. Комаров: «Проводились ли подсадки донорских органов без удаления собственных, каковы перспективы развития этого направления?»⁹ Налажены ли контакты с отделом по лечению острых отравлений?».

«Такие работы ведутся и перспективы их положительные, — отвечал В.П. Демихов, — но никакой совместной работы с другими отделами у нас нет. Дело все в том, что мы не можем заставить хирургов работать вместе с нами (курсив наш. — Авт.). Но если кто из хирургов пожелает заниматься совместно с нами, то мы всегда готовы помочь в этом отношении. Совместных работ с отделением по лечению острых отравлений у нас нет».

Вопрос профессора А.П. Кузьмичева был вторым и... последним: «Почему старший научный сотрудник Вашей лаборатории Л.Л. Гугушвили не выполняет тематику лаборатории?». Ответ В.П. Демихова был искренен и прост: «Почему Л.Л. Гугушвили не работает в нашей лаборатории и не выполняет нашей тематики, мне сказать трудно. У него есть свои интересы, отличные от наших. К тому же он — взрослый человек и сам знает, что делает».

Больше вопросов не было. После ответов на них началось обсуждение отчета В.П. Демихова. Первым выступил профессор В.В. Лебедев:

«Доктор биологических наук Демихов внес большой вклад в развитие теоретических аспектов медицины, особенно в такой области, как пересадка органов. Он признан многими учеными мира. Им разработан, например, механизм (очевидно, аппарат. — Авт.) для сшивания органов и сосудов. Это очень важно для развития сосудистой хирургии. Считаю, что доктора биологических наук Демихова следует рекомендовать к переизбранию на должность руководителя лаборатории пересадки органов и тканей на следующий срок».

Прения подытожил профессор Б.Д. Комаров:

«Лаборатория, которой руководит Демихов, небольшая, но она сделала очень большую работу. Лабораторию необходимо хорошо развивать в дальнейшем. Считаю, что все исследования, проводимые в лаборатории, должны проводиться в плане применения эксперимента в клинике (курсив наш. — Авт.). Присоединяюсь к мнению профессора

В.В. Лебедева о переизбрании доктора биологических наук Демихова на новый срок» [4, с. 95–96].

Отметим, что в октябре 1971 г. профессор Б.Д. Комаров провел успешную операцию реплантации конечности после ее травматической ампутации, упомянув в сделанной им подписи к фотографии фамилию В.П. Демихова (рис. 6).



Рис. 6. Профессор Б.Д. Комаров с больным после реплантации левого предплечья. Надпись на обороте: «Пришитое предплечье с левой стороны по Демихову. Оперировал профессор Б.Д. Комаров. Видна обширная рана. Попал под пилу. СМП доставила руку и пострадавшего. 1971 г.». Из архива профессора Б.Д. Комарова
Fig. 6. Professor B.D. Komarov with a patient after reimplantation of the left forearm. Inscription overleaf: "The forearm on the left side sutured according to Demikhov. Operated by Professor B.D. Komarov. A large wound is visible. Got hit under the saw blade. EMS delivered the arm and the injured. 1971". From the archives of Professor B.D. Komarov

Но вернемся к стенограмме заседания. После прекращения прений собранию был предложен проект решения. В нем, в частности, было сказано:

«Заслушав и обсудив отчет руководителя лаборатории по пересадке органов, доктора биологических наук В.П. Демихова, Ученый Совет отмечает, что за отчетный период лаборатория продолжает развивать исследования по трансплантации как изолированных органов, так и их комплексов, а

⁹ Об этом см. п. 3 заключения отчета В.П. Демихова (с. 404)

также о биологической консервации трансплантатов. *Проводимые лабораторией исследования имеют большое значение для развития науки по пересадке органов* (курсив наш. – Авт.).

Вместе с тем, Ученый Совет отмечает ряд недостатков:

1. Сотрудники лаборатории имеют мало публикаций в печати.
2. За все время лаборатория подготовила всего 1 кандидата медицинских наук (имеется в виду М.М. Разгулов. – Авт.).
3. Руководитель лаборатории не предъявляет достаточных требований к научным сотрудникам. В результате чего единственный старший научный сотрудник (имеется в виду Л.Л. Гугушвили. – Авт.) не уделяет достаточного внимания тематике лаборатории, а работает по своему личному плану.

Ученый Совет решил:

1. Отчет одобрить.
2. Рекомендовать В.П. Демихова к переизбранию.
3. Рекомендовать увеличить число публикаций.
4. Усилить подготовку научных кадров.
5. Повысить требования к научным сотрудникам в отношении проведения научных исследований только по тематике лаборатории.
6. О ходе выполнения решения доложить через 5–6 месяцев» [4, с. 141].

Отметим, что ни на этом заседании, ни на предыдущих, ни на последующих Л.Л. Гугушвили не присутствовал. Тайным голосованием (27 голосов – «за» и ни одного – против) В.П. Демихов был переизбран на следующий 5-летний срок.

А между тем Институт им. Н.В. Склифосовского продолжал успешно работать. Его достижения в других областях хирургии, совершенствовании оказания скорой и неотложной помощи пострадавшим впечатляют. В ноябре 1973 г. Институт, коллектив которого был награжден орденом Ленина, праздновал 50-летний юбилей (рис. 7). 21 ноября в Колонном зале Дома Союзов состоялось Торжественное заседание, на котором присутствовали 1500 человек. 22 ноября была проведена Юбилейная научная конференция.

В том же году 8 советских торакальных хирургов «за разработку и внедрение в клиническую практику хирургических операций на трахее и бронхах» были выдвинуты на соискание Государственной премии СССР в области техники. Эту награду в 1974 г. получили О.М. Авилова, Ф.Ф. Амиров, Л.К. Богущ, Н.С. Королева, А.П. Кузьмичев, М.И. Перельман, Ю.В. Семененков и А.А. Травин.

На заседании Ученого Совета 27 декабря 1973 г. младшим научным сотрудником лаборатории по пересадке органов был избран

А.А. Горохов. Кандидатуру рекомендовали конкурсная комиссия и профессор А.П. Кузьмичев. Фамилия В.П. Демихова была в явочном листе. Но он не выступил ни в поддержку кандидата, ни против него [6, с. 343].



Рис. 7. Институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 1970-е гг. Из архива профессора Б.Д. Комарова

Fig. 7. N.V. Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine. 1970s From the archives of Professor B.D. Komarov

Из отчета о выполнении НИР Института им. Н.В. Склифосовского за 1973 г.

«Объяснительная записка.

Проблемы, рекомендованные для включения в перспективный план развития народного хозяйства РСФСР: <...>

– Разработка методов, обеспечивающих эффективную трансплантацию органов и тканей <...>

Продолжить работы по темам, оканчивающимся в 1975 г.: <...>

– Разработка новых хирургических методов трансплантации, консервации и поддержания жизнеспособности органов (курсив наш. – Авт.) и тканей.

– Разработка новых методов поддержки длительной жизнеспособности донорских органов (курсив наш. – Авт.)» [6, с. 13].

Отметим, что одна из иммунологических тем, которые под руководством профессора Г.А. Пафомова разрабатывали сотрудники лаборатории переливания крови, звучала так: «Роль иммунных механизмов в процессе репаративной регенерации и трансплантационном иммунитете (выделено нами. – Авт.)» [6, с. 110–111].

Заключение

Таким образом, анализ вида и результатов экспериментальных исследований В.П. Демикова, проведенных им в 1968–1973 гг., показал, что объем работы В.П. Демикова и его сотрудников, как и ее научная значимость, значительно превышали те данные, которые были указаны в отчетных документах Института за 1973 г., планах НИР на 1974 г. и планах внедрения ее результатов в практику здравоохранения в 1974 г.

В отчете В.П. Демикова, заслушанном на заседании Ученого Совета Института им. Н.В. Склифосовского в июле 1973 г., было указано, что в 1968–1973 гг. В.П. Демиков провел более 485 различных экспериментов, включая пересадку жизненно важных органов, опыты по

перфузии изолированных органов, оживлению трупных сердец, а также по заменному гетерогенному переливанию трупной крови от человека животным и от животных одного вида животным другого вида.

В этот период времени он активно сотрудничал с хирургами многих клинических учреждений г. Москвы (Институт туберкулеза, больница им. С.П. Боткина, госпитали Московского военного округа) и других городов страны (Фрунзе, Тюмень), проводя с ними экспериментальные и клинические исследования.

Из достижений В.П. Демикова разных лет в 1971 г. в Институте им. Н.В. Склифосовского был применен метод реплантации конечности, которую успешно выполнил профессор Б.Д. Комаров.

Список литературы/References

1. Глянцев С.П., Шабунц Ю.А. Феномен Демикова. В Институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.). В.П. Демиков и его эксперименты в области пересадки органов в 1969–1970 гг. *Трансплантология*. 2022;14(4):519–534. Glyantsev SP, Shabunts YuA. Phenomenon of Demikhov. At N.V. Sklifosovsky Institute (1960–1986). V.P. Demikhov and his experiments in the field of organ transplantation in 1969–1970. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(4):519–534. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-519-534>.
2. Глянцев С.П., Шабунц Ю.А. Феномен Демикова. В Институте им. Н.В. Склифосовского (1960–1986 гг.). В.П. Демиков и его эксперименты в области пересадки органов в 1971–1972 гг. *Трансплантология*. 2023;15(2):279–294. Glyantsev SP, Shabunts YuA. Phenomenon of Demikhov. At N.V. Sklifosovsky Institute (1960–1986). V.P. Demikhov and his experiments in the field of organ transplantation in 1971–1972. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(2):279–294. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-279-294>.
3. Отчет о выполнении НИР за 1972 г. Том 1. ЦГАМ. Ф. Р-256. Оп. 1. Ед. хр. 365. *Otchet o vypolnenii NIR za 1972 g. Vol. 1. TsGAMoskvy, f. R-256, reg. 1, stor. un.* 365. (In Russ.).
4. Заседания Ученого Совета за 1973 г. ЦГАМ. Ф. Р-256. Оп. 1. Ед. хр. 366. *Zasedaniya Uchenogo Soveta za 1973 g. TsGAMoskvy, f. R-256, reg. 1, stor. un.* 366. (In Russ.).
5. Reed G.A. Organ Donation & Transplants in Cuba: Promising Results, Challenges Ahead. *MEDICC Review*. 2016;18(1–2):11–14.
6. Отчет о выполнении НИР за 1973 г. Том 1. ЦГАМ. Ф. Р-256. Оп. 1. Ед. хр. 365. *Otchet o vypolnenii NIR za 1973 g. Vol. 1. TsGAMoskvy, f. R-256, reg. 1, stor. un.* 365. (In Russ.).

Информация об авторе

**Сергей Павлович
Глянцев**

проф., д-р мед. наук, заведующий отделом истории сердечно-сосудистой хирургии
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ; заведующий сектором истории
медицины и фактографии отдела истории медицины ФГБНУ «ННИИ ОЗ им.
Н.А. Семашко», <https://orcid.org/0000-0003-2754-836X>,
spglyantsev@mail.ru

Information about the author

Sergey P. Glyantsev

Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of the History of Cardiovascular
Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery;
Head of the Sector for the History of Medicine and Factography of the Department
for the History of Medicine, N.A. Semashko National Research Institute of Public
Health, <https://orcid.org/0000-0003-2754-836X>, spglyantsev@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 29.05.2023;
одобрена после рецензирования 21.06.2023;
принята к публикации 28.06.2023*

*The article was received on May 29, 2023;
approved after reviewing June 21, 2023;
accepted for publication June 28, 2023*

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию рекомендуем руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Рукопись

Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму на сайте www.jtransplantologiya.ru

Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

Объем полного текста рукописи, в том числе таблицы и список литературы, для оригинальных исследований не должен превышать 25 000 знаков, для лекций и обзоров – 60 000. В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 14 pt и полуторный межстрочный интервал. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно проводить только курсивом или полужирным начертанием букв. Повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк исключаются.

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна быть следующей:

Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.** Должно быть информативным и достаточно кратким (аббревиатуры не допускаются).

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать после иници-

алов (А.Б. Иванов, В.Г. Петров, Д.Е. Сидоров). В случае, если в авторском списке представлено более одного имени, обязательно указание вклада (процент и описание) в данную работу каждого из авторов. Если авторство приписывают группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов (например: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи), фамилии располагаются в порядке уменьшения размера вклада соавторов. Для ответственного за связь с редакцией автора указывается контактная информация (почтовый и электронный адреса и доступный номер телефона, место работы, должность, научная степень и звание). Для всех авторов статьи следует привести идентификатор ORCID (например, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>), а также место работы, должность, научную степень и звание.

- **Название учреждения.** Необходимо привести полное официальное название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов. Фамилии первого автора должно соответствовать названию учреждения, упоминаемого также первым.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Текст резюме не должен содержать аббревиатур и сокращений, за исключением единиц измерения.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова – от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны по значению и количеству соответствовать друг другу на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название при соблюдении правил английского языка по смыслу должно полностью соответствовать русскоязычному.

• **Author names.** ФИО необходимо писать так же, как в ранее опубликованных зарубежных работах. Авторам, публикующимся впервые, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).

• **Affiliation.** Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

Полный текст (на русском, английском или обоих языках), подписанный всеми соавторами, должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинального исследования, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материал и методы, результаты, обсуждение (дискуссия), заключение, выводы.

Цель исследования – отражает необходимость решения актуального вопроса, вытекающую из содержания введения.

Задачи – последовательное представление этапов клинических, лабораторных и экспериментальных исследований, необходимых для достижения цели.

Введение. Раздел раскрывает актуальность исследования на основании литературных данных, освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется его цель (см. выше).

Материал и методы. Раздел посвящен информации о включенных в исследование больных (приводятся количественные и качественные характеристики больных/обследованных) или экспериментальных животных/устройствах, дизайне исследования, использованных клини-

ческих, лабораторных, инструментальных, экспериментальных и прочих методиках, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и лекарств в скобках указываются фирма и страна-производитель. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) лекарств и препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Результаты – основная часть рукописи. Результаты следует излагать в тексте в логической последовательности, они также могут быть представлены в виде таблиц и иллюстраций. Не допускается дублирование результатов: в тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать или комментировать только наиболее важные из них; в рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией представляются на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Используемые сокращения, кроме общеупотребительных, должны быть обязательно расшифрованы и вынесены в список, размещаемый в начале статьи.

Обозначения химических элементов и соединений, кроме случаев, когда в написании химических формул имеется объективная необходимость, приводятся в тексте словесно.

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью – род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*).

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*), а продукты, кодируемые соответствующими генетическими элементами – прописными прямыми буквами (TET).

Обсуждение. Раздел включает в себя интерпретацию результатов и их значимости со ссылкой на ранее опубликованные собственные и работы других авторов. Содержание раздела должно

быть четким и кратким. Необходимо выделить новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». Необходимо отметить пределы компетенции исследования и его практическую значимость. В обсуждение можно включить гипотезы и обоснованные рекомендации.

Заключение. В разделе в тезисном плане подводятся итоги проведенного исследования, основанные на проанализированных данных, и выделяются вопросы, требующие дальнейшего решения.

Выводы. Последовательно, с использованием собственных данных, полученных в ходе исследования, отражают результаты решения поставленных задач.

Список литературы

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с правилами оформления пристатейных списков литературы, разработанными в соответствии с рекомендациями PubMed и Scopus (стандарт U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке публикационных показателей ее авторов и организаций, где они работают.

В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами. В обзорных статьях желательнее цитировать не более 60 источников.

В библиографическом описании каждого источника недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных PubMed. Если журнал не индексируется в PubMed, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать не следует.

В список цитированной литературы рекомендуется включать работы, опубликованные в течение последних 5 лет.

Не допускаются:

ссылки на неопубликованные работы, диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д. Ссылки на тезисы докладов конференций, конгрессов, съездов, законы и т.п. могут быть включены в список литературы **только в том случае**, если они доступны и обнаруживаются поисковиками в Интернете – при этом указывается URL и дата обращения.

Ссылки на работы многолетней давности (исключение – редкие высокоинформативные работы) не допускаются.

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

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.)».

Ссылки на иностранные источники должны содержать электронный адрес размещения (PMID) и цифровой идентификатор объекта (DOI), которые определяются на сайтах (<http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>) и (<http://www.crossref.org/guestquery/>) соответственно. Просим обратить внимание на единственно правильное оформление ссылки DOI: Пример. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.1>

После ссылки DOI и URL (http) точка не ставится!

Все источники (название монографии, сборника, журнала) в списке литературы выделяются курсивом.

Примеры

(При оформлении ссылки рекомендуется учитывать все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы, курсив и пр.):

Монография:

Абакумов М.М. *Экстремальное состояние организма*. Москва: Бином; 2016.

Morris PJ, Knechtle SJ. *Kidney transplantation. Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013.

Монография под редакцией:

Хубутия М.Ш. (ред.) *Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре*. Москва: АирАрт; 2011.

Hakim NS, Stratta RJ, Grey D, Friend P, Colman A. (eds.) *Pancreas, islet, and stem cell transplantation for diabetes*. 2nd ed. Oxford university press; 2010.

Глава из книги:

Тарабрин Е.А., Карчевская Н.А., Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г. Трансплантация легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) *Респираторная медицина: руководство*: в 3 т. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Литтерра; 2017. Т. 3. с. 405–421.

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM. (eds.) *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–478.

Статья из журнала:

Хубутия М.Ш., Гасанов А.М., Тарабрин Е.А., Каллагов Т.Э., Первакова Э.И., Красовский С.А. Чрескожная эндоскопическая гастростомия в комплексной подготовке к трансплантации легких у пациентов с выраженным дефицитом массы тела. *Трансплантология*. 2019;11(1):55–60. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-1-55-60>

Mehta N, Guy J, Frenette CT, Dodge JL, Osorio RW, Minter WB, et al. Excellent outcomes of liver transplantation following down-staging of hepatocellular carcinoma to within Milan criteria: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):955–964. PMID: 29175528 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.037>

Ссылки на интернет-источники:

ВИЧ-инфекция в условиях мегаполиса: опыт Москвы. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/magic/default/download/8554.html> [Дата обращения 10 мая 2019 г.].

WHO. *Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations*. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/> [Accessed May 10, 2019].

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, кроме русскоязычного списка источников необходимо сформировать аналогичный список в латинице – References (романские источники остаются без

изменений, кириллические – транслитерируются (транслитерация – передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), если нет оригинального перевода). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <https://translit.ru/ru/bgn/>

До помещения текста в рабочее поле для транслитерации убедитесь, что вы выбрали именно стандарт BGN. В самом конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (In Russ.).

Правила подготовки библиографических описаний (References) русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования

Фамилии и инициалы авторов транслитерируются в стандарте BGN.

Название статьи (монографии) на английском языке следует приводить так, как дано в оригинальной публикации. В случае отсутствия оригинального перевода название монографии (статьи) транслитерируется.

Название русскоязычных журналов транслитерируется, если нет оригинального перевода.

Обратите внимание на пунктуацию в примерах!

Примеры:Монография:

Khubutiya MSh. (ed.) *Transplantologiya: uchebnik dlya vuzov*. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2016. (In Russ.).

Глава из книги:

Tarabrin EA, Karchevskaya NA, Khubutiya MSh, Chuchalin AG. Transplantatsiya legkikh. In: Chuchalin AG. (ed.) *Respiratornaya meditsina: rukovodstvo*: in 3 vol. 2nd ed. Moscow: Litterra Publ.; 2017. Vol. 3. p. 405–421. (In Russ.).

Статья из журнала:

Khubutiya MSh, Gasanov AM, Tarabrin EA, Kallagov TE, Pervakova EI, Krasovskiy SA. Percutaneous endoscopic gastrostomy in comprehensive preparing the patients with severe body mass deficiency for lung transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(1):55–60. (In Russ.).

<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-1-55-60>

Sushkov OI, Likhter MS, Maynovskaya OA, Saifutdinova KR, Shahmatov DG. Is implantation metastasis of colorectal cancer to the kidney possible? *Urologiia*. 2018;(6):118–121. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.6.118-121>

Пример ссылки на русскоязычный интернет-ресурс:

VICH-infektsiya v usloviyakh megapolisa: opyt Moskvy. Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/magic/default/download/8554.html> [Accessed May 10, 2019]. (In Russ.).

За достоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность, вплоть до отказа в праве на публикацию.

Дополнительная информация

(на русском, английском или обоих языках)

Информация о конфликте интересов. Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовки. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Однако выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи. Декларировать конфликт интересов удобно в специальной электронной форме, разработанной ICMJE www.icmje.org/conflict-of-interest/

Информация о спонсорстве. Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Благодарности. Авторы могут выразить благодарности лицам и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они 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. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; M_o и т.д.). Пояснительные примечания при необходимости приводятся под таблицей. Сокращения должны быть перечислены в сноске также под таблицей в алфавитном порядке.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ниже приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть более 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст.

Пример:

Рис. 1. Аллотрансплантаты на основе костной ткани лиофилизированные

В подписях к микрофотографиям указывается увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала. Ссылки на иллюстрации в тексте обязательны.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы, являющейся проспективным исследованием, необходимо указать, подписывали ли участники исследования (волонтеры) информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли про-

токол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). В ином случае исследование должно удовлетворять принципам Хельсинкской декларации.

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо (направление в печать, заключение экспертной комиссии или аналогичные им документы) с места работы автора, заверенные печатями и руководителем организации и другими уполномоченными лицами, а также последняя страница текста статьи с подписями всех соавторов и сопроводительное письмо от ответственного автора определенного образца (<http://www.jtransplantologiya.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>). Кроме того, здесь же приводится информация о том, что рукопись не находится на рассмотрении в другом издании, не была ранее опубликована и содержит полное раскрытие конфликта интересов (если конфликта интересов нет, то пишется «Конфликт интересов не заявляется»). В случае, если рукопись является частью диссертационной работы, то необходимо указать предположительные сроки защиты.

Порядок пересмотра решений редактора/рецензента. Если автор не согласен с заключением рецензента и/или редактора или отдельными замечаниями, он может оспорить принятое решение. Для этого автору необходимо:

- исправить рукопись статьи согласно обоснованным комментариям рецензентов и редакторов;
- ясно изложить свою позицию по рассматриваемому вопросу.

Редакторы содействуют повторной подаче рукописей, которые потенциально могли бы быть приняты, однако были отклонены из-за необходимости внесения существенных изменений или сбора дополнительных данных, и готовы подробно объяснить, что требуется исправить в рукописи для того, чтобы она была принята к публикации.

Исправление ошибок. В случае обнаружения в тексте статьи ошибок, влияющих на ее восприятие, но не искажающих изложенные результаты исследования, они могут быть исправлены путем замены pdf-файла статьи и указанием на ошибку

в самом файле статьи и на странице статьи на сайте журнала.

Ретрагирование статей. В соответствии с правилами Совета по этике научных публикаций Ассоциации научных редакторов и издателей основаниями для отзыва статьи являются:

- обнаружение в статье плагиата;
- обнаружение в работе фальсификаций;
- обнаружение в работе серьезных ошибок, ставящих под сомнение ее научную ценность;
- некорректный состав авторов;
- дублирование статьи в нескольких изданиях;
- перепубликация статьи без согласия автора;
- скрытие конфликта интересов и иные нарушения публикационной этики;
- непрохождение статьей процедуры рецензирования.

После принятия решения об отзыве статьи редакция информирует о своем решении ее авторов, указав причину ретракции и ее дату. Статья остается на сайте журнала в составе соответствующего номера, но получает пометку «Отозвана» с датой ретракции (пометка ставится поверх текста статьи и в оглавлении номера), а в разделе новостей сайта размещается сообщение о ретракции. Информацию о ретракции статьи главный редактор журнала также подает во все сетевые библиотеки и базы данных, в которых индексируется журнал.

Заполнение online-формы на сайте:
<https://www.jtransplantologiya.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Редакция имеет право вносить литературную и научную правку и изменять дизайн иллюстративного материала, не искажая смысла представленной информации.

Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются. Статья направляется рецензентам без указания фамилий авторов и направившего ее учреждения (учреждений). Замечания, требующие внесения исправлений в текст статьи, посылаются автору редакцией.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

Плата за публикацию рукописей, а также гонорары не предусмотрены.

Статьи, не соответствующие указанным требованиям, к рассмотрению не принимаются. Датой поступления рукописи считается день получения редакцией окончательного варианта.

Уважаемые коллеги!

Если Вы хотите стать нашим постоянным подписчиком, предлагаем Вам сделать это через Объединенный каталог «Пресса России» (индекс 70014). Стоимость одного номера составляет 700 р. Вы также можете обратиться напрямую в редакцию журнала по адресу:

129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 1, к. 1020,
Е-mail: ed@jtransplantologiya.ru, тел. +7 (495) 621-01-83.

Если же, помимо получения всех номеров журнала, Вы желаете принять активное участие в работе Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов», насыщенная деятельность которой широко отражается в нашем издании (анонсы и отчеты о мероприятиях, проводимых под эгидой общества, информация о его новых проектах и планах), предлагаем Вам стать ее членом.

Для этого Вам необходимо заполнить заявление на имя председателя регионального подразделения общества (в документе необходимо указать полную контактную информацию о себе, в том числе адрес для почтовых отправлений) и внести ежегодный членский взнос в соответствии с приведенными ниже реквизитами.

Подробную информацию о МОО «Общество трансплантологов» и контакты региональных отделений Вы можете найти на сайте нашего общества www.transplantolog.org, а также получить ее по электронной почте transplantolog.org@mail.ru или телефону +7 (495) 625-77-97.



Платеж

Получатель: МОО «Общество трансплантологов»
КПП: 770201001 **ИНН:** 7702371016
Код ОКТМО: 45379000--- **Р/сч.:** 40703810438000003633
в: ПАО СБЕРБАНК
БИК: 044525225 **К/сч.:** 30101810400000000225

Код бюджетной классификации (КБК): _____

Платеж: Членский взнос за 2023 год.

Плательщик: _____

Адрес плательщика: _____

ИНН плательщика: _____ **№ л/сч. плательщика:** _____

Сумма: 1000 руб. 00 коп. **Сумма оплаты услуг банка:** _____ руб. __ коп.

Подпись: _____ **Дата:** “__” _____ 20__ г.

Квитанция

Получатель: МОО «Общество трансплантологов»
КПП: 770201001 **ИНН:** 7702371016
Код ОКТМО: 45379000--- **Р/сч.:** 40703810438000003633
в: ПАО СБЕРБАНК
БИК: 044525225 **К/сч.:** 30101810400000000225

Код бюджетной классификации (КБК): _____

Платеж: Членский взнос за 2023 год.

Плательщик: _____

Адрес плательщика: _____

ИНН плательщика: _____ **№ л/сч. плательщика:** _____

Сумма: 1000 руб. 00 коп. **Сумма оплаты услуг банка:** _____ руб. __ коп.

Подпись: _____ **Дата:** “__” _____ 20__ г.

Президенту
МОО «Общество
трансплантологов»
акад. РАН
Хубутия М.Ш.
от

Заявление

Я, _____
(ФИО)

прошу Вас принять меня в члены МОО «Общество трансплантологов»
(подтвердить мое членство в МОО «Общество трансплантологов») с «____»
«_____» 20____ г.

Обязуюсь соблюдать Устав Межрегиональной общественной организации
«Общество трансплантологов».

«_____» «_____» 20____ г.

_____/_____/

Сведения о члене МОО «Общество трансплантологов»:

ФИО: _____

Дата рождения: _____

Место работы: _____

Должность, ученое звание, ученая степень: _____

Контактные данные:

Адрес: _____

Тел.: _____

Факс: _____

E-mail: _____

