

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 :

*Перфузионный модуль
для экстракорпоральной
противоишемической защиты донорского
сердца в эксперименте*

*Тромбоцитопения при циррозе печени:
эффективность элтромбопага
и частичной эмболизации
селезеночной артерии
в определении оптимальных показаний*

*Патология пересаженной печени
в отдаленные сроки после трансплантации:
анализ реальной клинической практики*

1 '2026
ТОМ 18



WWW.DISTRIBUTOR-COMPANY.RU

INFO@DISTRIBUTOR-COMPANY.RU

Г. МОСКВА,
УЛ. СТАРАЯ БАСМАННАЯ,
Д. 36 С.2, ОФ. 216

ТЕЛЕФОН:
+7 (495) 109-35-97

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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», 129090, Россия, Москва, пер. 1-й Коптевский, д. 5

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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*

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, руководитель отделения хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.В. Журавель – *доц., 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, главный специалист научно-организационного отдела ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия*

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*

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

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

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

П.А. Дроздов – д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ ММНЦ им. С.П. Боткина 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 (Лахей), Берлингтон, Массачусетс, США

Э.Ф. Ким – проф. РАН, 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., руководитель научного отдела 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, Пасадена, штат Калифорния, США

А.Н. Лодягин – доц., д-р мед. наук, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, 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 (Лахей), Берлингтон, штат Массачусетс, США

М.Г. Минина – проф. РАН, д-р мед. наук, руководитель Московского координационного центра органного донорства ГБУЗ ММНЦ 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, заведующая отделением переливания крови, заведующая отделением координации донорства органов 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 – чл.-корр. РАН, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва, Россия

И.С. Стилиди – акад. РАН, проф., директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

А.Б. Судариков – д-р биол. наук, заведующий отделом молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ гематологии» 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 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Н.С. Тропская – доц., д-р биол. наук, заведующая научной лабораторией экспериментальной патологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Е.Г. Хамаганова – д-р биол. наук, заведующая лабораторией тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, Москва, Россия

Г.Г. Хубулава – акад. РАН, проф., руководитель Научно-клинического центра сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А.В. Чжао – проф., д-р мед. наук, руководитель хирургической клиники АО «Европейский Медицинский Центр», Москва, 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 Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Республики Узбекистан, 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 Центра медицины и фармации Высшей школы 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

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

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 Научно-клинического центра № 1 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

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

Б.Е. Шахов – проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой рентгеноваскулярной 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. 1046
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:

С.Н. Майорова

В.Е. Умников

Библиограф:

Н.В. Гиро

Корректоры:

О.В. Меньшикова

О.В. Ясная

Переводчик:

Е.А. Меркулова

Научный консультант:

канд. физ.-мат. наук А.Н. Ельков

Создание и поддержка сайта журнала:

NEICON (лаборатория Elrib) на платформе PKP OJS

Тираж: 1000. Периодичность: 4 раза в год. Цена свободная
Индекс в Объединенном каталоге «Пресса России»: 70014
URL: <https://www.pressa-rf.ru/>

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://npoprint.ru/>

Подписано в печать: 03.03.2026

© ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2026

© МОО «Общество трансплантологов», 2026

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»**



THE FOUNDERS AND PUBLISHERS OF THE JOURNAL:

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

The Interregional Public Organization «Association of Transplantologists», 5 1st Koptelsky Ln., Moscow 129090 Russia

FOCUS AND SCOPE

The purpose of the journal is to provide readers with objective scientific information in accordance with the current state of medical science in the field of organ and tissue transplantation. Transplantology unites many sections of both clinical and experimental medicine. New technologies in surgery, anesthesiology and intensive care, laboratory diagnostics, hepatology, pulmonology and other fields of medicine are integrated in transplantology for the treatment and rescue of extremely severe patients with terminal stage of the disease. Organ transplantation is impossible without a program for the development of posthumous donation, improvement of conservation technologies, the development of hardware support for the functioning of donor organs, progress in immunosuppressive therapy. The journal «Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation» aims to inform readers through comprehensive and objective coverage using scientific and practical information about the current state of organ and tissue transplantation in the Russian Federation and the world, about significant events and the use of new technologies in this field, achievements in the development of cellular technologies and improvement cadaveric and living donor organizations.

The main sections of the journal are devoted to topical issues of clinical transplantology, interesting clinical observations, review articles and lectures, the history of transplantology.

On the pages of the journal the reader will find material for the acquisition and improvement of professional knowledge in the field of transplantology, cellular technologies, organization and coordination of organ donation, as well as innovative information for a wide range of specialists working in various fields of medicine.

EDITOR-IN-CHIEF

M.Sh. Khubutiya – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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

S.A. Kabanova – Dr. Sci. (Med.), Head of Scientific And Organizational Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Ya.G. Moysyuk – Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery and Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

S.V. Zhuravel – Assoc. Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Anesthesiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

SCIENTIFIC EDITORS

Yu.S. Goldfarb – Prof., Dr. Sci. (Med.), Chief Specialist of the Scientific And Organizational Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

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

Founded: The Journal has been created in 2008

Mass Media Registration Certificate: ПИ № ФС77-52997
on March 1, 2013 (First registration: ПИ № ФС77-34278
on November 21, 2008)

Since 2015 the Journal is included by Higher Attestation Commission of RF in the List of leading peer-reviewed scientific editions, published in the Russian Federation

Indexation: Scopus, Russian Science Citation Index (RSCI), Google Scholar, VINITI, Cyberleninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), RNMJ, BASE, Dimensions, SOCIONET, WorldCat, LocatorPlus, Ulrich's Periodicals Directory

The journal is registered in the CrossRef
DOI Prefix: 10.23873

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

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

G.V. Bulava – Dr. Sci. (Med.), Scientific Consultant, Laboratory of Clinical Immunology, 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

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

P.A. Drozdov – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, 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 – Professor of the Russian Academy of Sciences, 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.ABA, Staff Anesthesiologist, Pacific Valley Medical Group, Huntington Memorial Hospital, Pasadena, CA, USA

A.N. Lodiagin – Assoc. Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for Clinical Toxicology at the SBI Saint-Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg, 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, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center 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 Blood Transfusion Department, Head of the Organ Donation Coordination 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 – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with Intensive Care and Resuscitation Wards, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

I.S. Stilidi – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

A.B. Sudarikov – Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Hematology, 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, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

N.S. Tropkaya – Assoc. Prof., Dr. Sci. (Biol.), Head of the Scientific Laboratory for Experimental Pathology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

E.G. Khamaganova – Dr. Sci. (Biol.), Head of the Tissue Typing Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

G.G. Khubulava – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Scientific and Clinical Center for Cardiovascular Surgery, First Saint-Petersburg State Medical University n.a. Acad. I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

A.V. Chzhao – Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Clinic of the European Medical Center, Moscow, 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, Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers of Republic of Uzbekistan, 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, Center for Medicine and Pharmacy, Higher School of 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

S.V. Gautier – Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Director of Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology 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

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, Scientific and Clinical Center No. 1, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

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 (Pirogov 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:

S.N. Mayorova

V.E. Umnikov

Bibliographer:

N.V. Giro

Proof-readers:

O.V. Menshikova

O.V. Yasnaya

Translator:

E.A. Merkulova

Scientific consultant:

Cand. Sci. (Phis.-Math.) A.N. Elkov

Circulation: 1000 copies. Frequency: 4 issues per year. Free price
Subscription Index in the United Catalogue "Pressa Rossii": 70014
URL: <https://www.pressa-rf.ru/>

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: 03.03.2026

© N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 2026
© IPO Association of Transplantologists, 2026

Уважаемые читатели!

Представляем Вашему вниманию очередной выпуск журнала «Трансплантология», в котором Вы можете ознакомиться с интересными работами в области трансплантации и смежных медицинских специальностей.

Остановлюсь на разделе «актуальные вопросы трансплантологии», в котором мы публикуем несколько статей. Так, ученые Омского медицинского университета представили результаты разработки и экспериментальной апробации перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца у лабораторных животных. Предлагаемый перфузионный модуль обеспечивает эффективное поддержание жизнеспособности донорского сердца в течение 12 часов путем гипотермической перфузии через аорту оксигенированным раствором кустодиола и может быть использован в качестве методологической основы для доклинических исследований пролонгированного сохранения трансплантатов. Отмечу, что разработка оборудования, которое позволяет сохранять органы более длительное время по сравнению со стандартной холодовой ишемией в перфузионном растворе, в настоящее время является одним из приоритетных направлений в области трансплантологии, и отечественные разработки в этом направлении имеют большое значение как с научной, так и с практической точки зрения. Безопасное удлинение продолжительности холодовой ишемии, проведение в ходе перфузии терапии, улучшающей качество органа, открывает более широкие возможности для транспортировки органа между городами, а также смещения времени операции на дневное время. Не стоит забывать о важности последнего аспекта. Большое количество публикаций свидетельствуют об улучшении результатов трансплантологических оперативных вмешательств, проведенных в дневное время по сравнению с их результатами в ночные часы. Следующая публикация в этом разделе посвящена коррекции тромбоцитопении при циррозе печени. Безусловно, достижение определенного количества тромбоцитов в крови является важным этапом подготовки к плановым инвазивным вмешательствам в связи с высоким риском развития кровотечения, а также и к трансплантации печени. Выявление патологических изменений в трансплантате у реципиентов печени в отдаленном посттрансплантационном периоде поставили целью авторы следующей публикации из ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Результаты, полученные посредством гистологического исследования, свидетельствуют о наличии в отдаленном периоде фиброза у более чем половины реципиентов, но без клинических признаков дисфункции трансплантата. При этом отмечается, что гистологическое исследование ткани печени в отдаленном посттрансплантационном периоде в ряде случаев позволяет выявить ранний рецидив аутоиммунной болезни трансплантата, протекающей латентно. Со своей стороны отмечу, что несмотря на инвазивность процедуры и связанные с этим риски, пункционная биопсия показывает свои диагностические преимущества в выявлении причин дисфункции трансплантата. Еще одна публикация в этом разделе посвящена определению частоты пересадки первично инфицированных почечных трансплантатов, а также частоты и сроков развития клинически значимых инфекционных осложнений на основании опыта одного центра с большим количеством наблюдений. Известно, что гнойно-септические осложнения и антибиотикорезистентность возбудителей – одна из ведущих проблем всех многопрофильных стационаров. Авторы отмечают, что клинически значимые инфекционные осложнения отрицательно влияли как на раннюю, так и позднюю выживаемость трансплантированной почки и, что немаловажно, определили преобладающую структуру микроорганизмов.

Надеюсь, Вы с интересом прочитаете и другие статьи, которые мы публикуем в этом номере, и который получился внушительным и разносторонним.

Искренне поздравляю с юбилеем члена редакционной коллегии журнала «Трансплантология», научного консультанта лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» д-ра мед. наук Галину Владимировну Булаву! Желая ей крепкого здоровья, долголетия и новых творческих успехов!

Уважаемые читатели, приглашаю к участию в работе 12-й научно-практической конференции с международным участием МОСКОВСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ «Развитие трансплантационных программ на базе учреждений Департамента здравоохранения города Москвы (к 20-летию научной школы академика РАН М.Ш. Хубутия)», которая пройдет 19 июня 2026 года в Москве в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

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



М.Ш. Хубутия

ОТ РЕДАКЦИИ	7
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ	
П.А. Ермолаев, Т.П. Храмых, А.А. Кузнецов, И.Р. Бархатов, В.Н. Цеханович Перфузионный модуль для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца в эксперименте	10
А.В. Шабунин, З.А. Багателия, Ч.С. Павлов, П.А. Дроздов, О.Н. Левина, С.В. Осипова, В.А. Цуркан, С.А. Астапович, Э.А. Лиджиева, Г.С. Михайлянц, Д.В. Матвеев Тромбоцитопения при циррозе печени: эффективность элтромбопага и частичной эмболизации селезеночной артерии в определении оптимальных показаний	22
С.Э. Восканян, В.Е. Сюткин, А.И. Сушков, С.В. Лищук, Е.А. Дубова, В.С. Рудаков, А.С. Лукьянчикова, Е.А. Ионова, А.Н. Башков, Е.И. Маткевич Патология пересаженной печени в отдаленные сроки после трансплантации: анализ реальной клинической практики	32
М.Ш. Хубутия, Д.В. Лосьшаков, А.Г. Балкаров, Н.В. Шмарина, Т.В. Черненькая, В.В. Кулабухов, И.В. Дмитриев Ранние и отдаленные исходы пересадки первично инфицированного почечного трансплантата	50
ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ	
А.Г. Комарова, А.А. Шаваров, Е.И. Закурдаев, К.Е. Ерошкин, А.В. Араблинский, З.А. Багателия Гистологический анализ тромбов в дифференциальной диагностике подтипов ишемического инсульта	67
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
Т.О. Смирнова, В.Е. Сюткин, О.В. Паринов, С.Э. Восканян, В.И. Карпенкова, Е.А. Соловьева, В.В. Рудаков Эффективность ванкомицина в лечении рефрактерного к стандартной и биологической терапии язвенного колита у реципиентов печени	80
Р.О. Кантария, О.Н. Ветчинникова, Я.Г. Мойсюк, Д.В. Хохлов Успешный опыт применения инклизирана у пациентов после трансплантации почки	91
Э.З. Хубутия, С.А. Яковлев, А.Д. Гвоздева, А.А. Фошина, И.М. Антонов, Т.В. Шевякова, А.Г. Комарова Клинический случай нетипичной формы кардиомиопатии такоцубо, осложнившейся кардиогенным шоком	101
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ И ЛЕКЦИИ	
Ю.Р. Камалов, Е.Ю. Крыжановская, А.В. Филин, В.А. Сандриков Ультразвуковые эластография/эластометрия и стеатометрия при трансплантации печени	109
А.В. Котович, А.П. Якимчук, А.М. Дзядзько Систематический обзор и метаанализ диагностической ценности ультразвукового измерения толщины m. recti femoris для прогнозирования послеоперационных осложнений у пациентов хирургического профиля	125
М.Ш. Хубутия, Р.Ш. Исламгазин, О.Н. Ржевская, В.М. Магилевец Современные способы профилактики болезни коронарных артерий пересаженного сердца	135
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	145

EDITORIAL	7
ACTUAL ISSUES OF TRANSPLANTOLOGY	
<i>P.A. Ermolaev, T.P. Khramykh, A.A. Kuznetsov, I.R. Barkhatov, V.N. Tsekhanovich</i> Perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of a donor heart in experiment	10
<i>A.V. Shabunin, Z.A. Bagateliya, C.S. Pavlov, P.A. Drozdov, O.N. Levina, S.V. Osipova, V.A. Tsurkan, S.A. Astapovich, E.A. Lidzhieva, G.S. Mikhayliants, D.V. Matveev</i> Thrombocytopenia in liver cirrhosis: efficacy of eltrombopag and partial splenic artery embolization in determining optimal treatment indications	22
<i>S.E. Voskanyan, V.E. Syutkin, A.I. Sushkov, S.V. Lishchuk, E.A. Dubova, V.S. Rudakov, A.S. Lukianchikova, E.A. Ionova, A.N. Bashkov, E.I. Matkevich</i> Transplanted liver pathology in the late post-transplant period: analysis of real clinical practice	32
<i>M.Sh. Khubutiya, D.V. Lonshakov, A.G. Balkarov, N.V. Shmarina, T.V. Chernenkaya, V.V. Kulabukhov, I.V. Dmitriev</i> Early and long-term outcomes of primary infected kidney transplantation	50
PROBLEMATIC ASPECTS	
<i>A.G. Komarova, A.A. Shavarov, E.I. Zakurdaev, K.E. Eroshkin, A.V. Arablinsky, Z.A. Bagatelia</i> Histological analysis of thrombi for differential diagnosis of ischemic stroke subtypes	67
CASE REPORTS	
<i>T.O. Smirnova, V.E. Syutkin, O.V. Parinov, S.E. Voskanyan, V.I. Karpenkova, E.A. Solovyova, V.V. Rudakov</i> The effectiveness of vancomycin in the treatment of ulcerative colitis refractory to standard and biological therapy in liver transplant recipients	80
<i>R.O. Kantaria, O.N. Vetchinnikova, Ya.G. Moysyuk, D.V. Khokhlov</i> Successful experience with inclisiran in renal transplant patients	91
<i>E.Z. Khubutiya, S.A. Yakovlev, A.D. Gvozdeva, A.A. Foshina, I.M. Antonov, T.V. Shevyakova, A.G. Komarova</i> Case report of atypical takotsubo cardiomyopathy complicated by cardiogenic shock	101
REVIEW ARTICLES AND LECTURES	
<i>Yu.R. Kamalov, E.Yu. Kryzhanovskaya, A.V. Filin, V.A. Sandrikov</i> Ultrasound elastography/elastometry and steatometry in liver transplantation	109
<i>A.V. Kotovich, A.P. Yakimchuk, A.M. Dzyadzko</i> A systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of ultrasound measurement of m.rectus femoris thickness for predicting postoperative complications in surgical patients	125
<i>M.Sh. Khubutiya, R.Sh. Islamgazin, O.N. Rzhevskaya, V.M. Magilevets</i> Current ways to prevent the development of coronary artery disease of the transplanted heart	135
RULES FOR AUTHORS	145

Перфузионный модуль для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца в эксперименте

П.А. Ермолаев^{✉1}, Т.П. Храмых¹, А.А. Кузнецов², И.Р. Бархатов², В.Н. Цеханович¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

² ФГБОУ ВО «Омский государственный университет путей сообщения»,
644046, Россия, Омск, пр-т Маркса, д. 35

✉ Автор, ответственный за переписку: Павел Александрович Ермолаев, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии, урологии Омского государственного медицинского университета, yermol@inbox.ru

Аннотация

Введение. Для расширения пула донорских сердец в качестве одного из направлений предлагается экстракорпоральная перфузия трансплантатов. Немаловажным аспектом, требующим изучения в эксперименте, является определение параметров перфузии, таких как ее продолжительность, а также температура и давление перфузата, что приобретает важность при ее пролонгировании.

Цель. Представить результаты разработки перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца.

Материал и методы. Разработан в эксперименте на половозрелых беспородных крысах-самцах перфузионный модуль для экстракорпоральной защиты донорского сердца. После 12-часовой гипотермической перфузии изолированных сердец при +8°C в перфузионном модуле оксигенированным раствором НТК исследовали их функцию.

Результаты. В группе гипотермической перфузии у всех сердец в ходе реперфузии отмечался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 268,5 (256,2;279,0) уд/мин; давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ) составило 65,5 (65,0;70,7) мм рт.ст., к концу 1-го часа реперфузии – 73,0 (70,5;75,0) мм рт.ст., через 90 минут – 82,0 (80,5;83,5) мм рт.ст., к концу 2-го часа реперфузии – 82,5 (80,5;84,0) мм рт.ст., (p<0,001 по сравнению с контрольной группой), что свидетельствует о кардиопротективном потенциале гипотермической перфузии. У сердец контрольной группы отмечалась синусовая брадикардия с ЧСС 113,5 (90,0;124,7) уд/мин. Сердца в контрольной группе демонстрировали развитие постишемической контрактуры со снижением ДРЛЖ до 27,5 (25,5;30,0) мм рт.ст. к окончанию периода 30-минутной стабилизации сердца, к концу 1-го часа реперфузии ДРЛЖ составляло 22,0 (20,5;23,7) мм рт.ст.; к 90-й минуте реперфузии сократительная функция сердец контрольной группы отсутствовала, что свидетельствует о развитии повреждения миокарда.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что перфузионный модуль обеспечивает поддержание жизнеспособности донорского сердца в течение 12 часов путем гипотермической перфузии через аорту оксигенированным раствором НТК при +8°C с объемной скоростью 0,3 мл/мин при давлении 10 см вод.ст. и уровне pO₂ перфузата 600–700 мм рт.ст., что сопровождается восстановлением синусового ритма с ЧСС 325,0 (322,7;333,2) уд/мин и увеличением ДРЛЖ к концу 2-го часа реперфузии до 82,5 (80,5;84,0) мм рт.ст. (p<0,001) в сравнении со статической консервацией.

Ключевые слова: перфузионный модуль, экстракорпоральная перфузия, донорское сердце, гипотермия

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Соответствие

принципам этики

Исследование с участием экспериментальных животных с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, исследование было одобрено Этическим комитетом Омского государственного медицинского университета, протокол № 4 от 24.11.2023 г.

Для цитирования: Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Кузнецов А.А., Бархатов И.Р., Цеханович В.Н. Перфузионный модуль для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца в эксперименте. *Трансплантология*. 2026;18(1):10–21. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-10-21>

Perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of a donor heart in experiment

P.A. Ermolaev^{✉1}, T.P. Khramykh¹, A.A. Kuznetsov², I.R. Barkhatov², V.N. Tsekhanovich¹

¹ Omsk State Medical University,
12 Lenin St., Omsk 644099 Russia;

² Omsk State Transport University,
35 Marx Av., Omsk 644046 Russia

✉Corresponding author: Pavel A. Ermolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Omsk State Medical University, yermol@inbox.ru

Abstract

Introduction. Extracorporeal perfusion of transplants is proposed as one of the areas to expand the pool of donor hearts. Important aspects are the establishment of optimal perfusion parameters, which is of particular importance in prolonged perfusion.

Objective. To present the results of the development of a perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of donor hearts.

Material and methods. A perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of donor hearts was developed on mature outbred male rats. After 12-hour hypothermic extracorporeal perfusion of the heart in the perfusion module with +8°C oxygenated HTK solution, its function was studied.

Results. In the hypothermic perfusion group on the module, sinus rhythm was observed with a heart rate of 268.5 (256.2;279.0) beats/min; the left ventricle-developed pressure (LVDP) was 65.5 (65.0;70.7) mm Hg, by the end of the 1st hour, the LVDP was 73.0 (70.5;75.0) mm Hg, after 90 minutes the LVDP was 82.0 (80.5;83.5) mm Hg, by the end of the 2nd hour, the LVDP was 82.5 (80.5;84.0) mm Hg, which indicated the cardioprotective potential of hypothermic perfusion. The hearts of the control group had sinus bradycardia with a heart rate of 113.5 (90.0;124.7) beats per minute. The LVDP was 27.5 (25.5;30.0) mm Hg by the end of the 30-minute cardiac stabilization period; by the end of the 1st hour, LVDP was 22.0 (20.5;23.7) mm Hg; by the 90th minute the contractile function of the hearts was absent, which indicated the development of myocardial damage.

Conclusion. Obtained data indicate that the module can maintain the viability of the donor heart for 12 hours by hypothermic perfusion with +8°C oxygenated HTK solution at flow rate of 0.3 ml/min and pressure of 10 cm H₂O and pO₂ 600-700 mm Hg, which is accompanied by heart rate of 325.0 beats/min and LVDP of 82.5 mm Hg, compared to non-perfusion conservation.

Keywords: perfusion module, extracorporeal perfusion, donor heart, hypothermia

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS The study involving experimental animals was conducted in compliance with the humanity principles set out in the Directive of European Community (86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki, and was approved by the Ethics Committee of Omsk State Medical University, (Protocol No. 4 of 07.02.2021)

For citation: Ermolaev PA, Khramykh TP, Kuznetsov AA, Barkhatov IR, Tsekhanovich VN. Perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of a donor heart in experiment. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):10–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-10-21>

ЧСС – частота сердечных сокращений

ДРЛЖ – давление, развиваемое левым желудочком

Введение

В настоящее время трансплантация донорского сердца продолжает оставаться единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности [1]. Статическая холодовая консервация по-прежнему является основным общепринятым в клинике методом сохранения жизнеспособности донорского сердца. Этот метод

консервации органов сочетает в себе кардиopleгическую остановку сердечной деятельности и гипотермическое хранение трансплантатов в консервирующем растворе, что способствует значительному снижению потребности миокарда в метаболитах и энергетических субстратах [2]. Показано, что длительность холодовой ишемии, превышающая 4–6 часов, и последующая тепловая реперфузия в организме реципиента тесно ассоциированы с высоким риском оттор-

жения трансплантата [3]. Постоянная нехватка донорских сердец оптимального качества остается одним из главных лимитирующих факторов клинической трансплантологии.

В качестве перспективной технологии активно рассматривается применение динамической консервации, а именно управляемой аппаратной перфузии трансплантатов как для расширения донорского пула, так и для повышения использования донорских органов. Эффективность и безопасность такого подхода была продемонстрирована при применении машинной холодовой оксигенированной перфузии трансплантатов печени, почек и легких от доноров с расширенными критериями как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [4–6]. Теоретически непрерывная аппаратная перфузия может обеспечить метаболические потребности миокарда и тем самым минимизировать необратимое ишемическое повреждение кардиомиоцитов и предотвратить гибель органа. На сегодняшний день существует только одна коммерчески доступная и крайне дорогостоящая система перфузии сердца для клинического использования – Organ Care System (TransMedics, Inc., США), которая, однако, не является универсальной и пока не получила повсеместного распространения [7]. Кроме того, подход к расширению критериев использования трансплантатов заключается в более активном использовании органов, полученных от доноров после необратимой остановки кровообращения (Donors after Circulatory Death, DCD) [8]. Для таких донорских сердец аппаратная перфузия может предоставлять собой технологическую платформу для сохранения их жизнеспособности, а также динамической оценки их морфофункционального состояния и, потенциально, даже для восстановления обратимо нарушенной сердечной функции («ревитализации» сердца) перед запланированной трансплантацией.

Несмотря на имеющиеся обнадеживающие результаты по эффективности аппаратной перфузии для противоишемической защиты донорских сердец, следует констатировать, что данная технология еще не преодолела стадию эксперимента и не внедрена в клиническую практику [9, 10]. Имеются данные о том, длительная аппаратная перфузия донорских органов может приводить к ряду неблагоприятных последствий, таких как гемолиз при использовании компонентов крови в составе перфузионного раствора, накопление конечных продуктов обмена веществ в перфузате, а также к развитию внутрикле-

точного отека кардиомиоцитов, реализующегося в виде значимой дисфункции трансплантата [11]. Немаловажными аспектами, требующими дальнейшего изучения в эксперименте, являются как установление оптимальных параметров самой перфузии (продолжительность, давление и температура консервирующего раствора), так и разработка физиологичного по составу перфузионного раствора, что приобретает особую важность при пролонгированной экстракорпоральной перфузии и автономной транспортировке контейнера с донорским сердцем на большие расстояния.

Цель данной работы – представить результаты разработки и экспериментальной апробации перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца мелких лабораторных животных в качестве методологической основы для доклинических исследований пролонгированного сохранения трансплантатов.

Материал и методы

Разработка перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца мелких лабораторных животных проводилась в рамках инновационного проекта на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ и кафедре «Теоретическая электротехника» ФГБОУ ВО «Омский государственный университет путей сообщения» Федерального агентства железнодорожного транспорта. Экспериментальная апробация перфузионного модуля была выполнена в операционной кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Все стадии исследования проводились с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено Этическим комитетом университета, протокол № 4 от 24.11.2023 года.

В рамках исследования был разработан перфузионный модуль для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца мелких лабораторных животных по замкнутому контуру, соответствующему по объему емкости сосудистого русла животного. Для решения опытно-конструкторской задачи компоненты экстра-

корпорального контура для обеспечения перфузии донорского сердца подбирались и моделировались в цельную малогабаритную конструкцию с учетом анатомических и физиологических параметров сердца беспородных крыс согласно принципиальной схеме устройства (рис. 1) по полученному нами ранее патенту на изобретение [12].

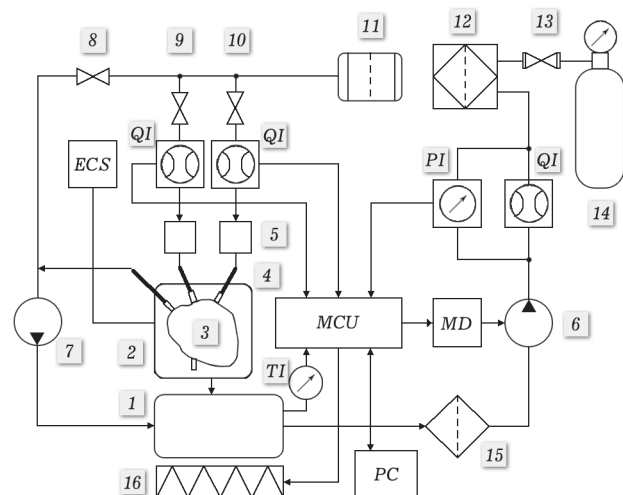


Рис. 1. Функциональная схема перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца, где: 1 – резервуар возврата, 2 – термостатируемая камера, 3 – донорское сердце, 4 – канюля, 5 – перфузионная колонка, 6 и 7 – перистальтические насосы, 8, 9 и 10 – трехходовые краны, 11 – пеноуловитель, 12 – блок газонасыщения, 13 – оксигенатор, 14 – газовый баллон, 15 – фильтр, 16 – индукционный термостат, PI – индикатор измерения давления, TI – индикатор/указатель температуры, QI – датчик потока перфузата, MCU – микроконтроллер

Fig. 1. Schematic representation of perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of the donor heart, where: 1, return reservoir; 2, thermostatic chamber; 3, donor heart; 4, cannula; 5, perfusion column; 6 and 7, peristaltic pumps; 8, 9, and 10, three-way valves; 11, foam trap; 12, gas saturation unit; 13, oxygenator; 14, gas cylinder; 15, filter; 16, induction thermostat; PI, pressure indicator; TI, temperature indicator, QI, quantity indicator, MCU, microcontroller unit

Эксплантированное донорское сердце (3) помещали в стерильную термостатируемую камеру (2), соединяли аорту с перфузионной колонкой (5) с помощью канюли (4). Перфузионную колонку с помощью магистралей последовательно соединяли с перистальтическими насосами (6) и (7), обеспечивающими циркуляцию перфузионного раствора. В контур циркуляции вводили датчики давления (PI), температуры (TI) и расхода (QI) перфузата, сигналы с которых передавались на вход микроконтроллера (MCU). В качестве микроконтроллера использовались лабораторные станции типа NI Elvis II+ (National Instruments,

США) или компактные модули NI mioDAQ USB (National Instruments, США), подключаемые к персональному компьютеру. В качестве управляющего программного обеспечения использовались виртуальные приборы, разработанные в среде LabView (National Instruments, США). В программном режиме осуществлялось управление подающим перистальтическим насосом (6) (драйвер двигателя MD), при помощи которого поддерживалось необходимое давление и расход консервирующего раствора. Далее при помощи отводящего перистальтического насоса (7) экстракорпоральный контур замыкали путем его соединения с резервуаром возврата (1) и термостатируемой камерой (2) с использованием трехходовых кранов (8), (9) и (10). Поддержание температуры изолированного сердца и перфузионного раствора в диапазоне, заданном условиями эксперимента, обеспечивали путем помещения магистралей в термоизоляционной «рубашке» индукционного термостата (16) блока контроля температуры. Перфузионный раствор насыщали карбогеном, для чего соединяли перфузионную колонку с газовым баллоном (14), пеноуловителем (11) и оксигенатором (13) блока газонасыщения (12). Контроль ритмической функции сердца, купирование брадикардии и фибрилляции желудочков проводились электрокардиостимулятором ECS (Boston Scientific, США) с функцией дефибрилляции, соединенного с миокардом желудочков с помощью игольчатых электродов.

В конструкции перфузионного модуля (рис. 2, табл. 1) была предусмотрена возможность регулировки основных параметров экстракорпоральной перфузии донорского сердца мелких лабораторных животных в диапазонах, соответствующих физиологическим.



Рис. 2. Внешний вид перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца

Fig. 2. External appearance of the perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of the donor heart

Таблица 1. Основные параметры перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца

Table 1. Main parameters of the perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of the donor heart

Параметр модуля	Значение
Функционирование	Автономное, до 24 часов
Контур	Замкнутый
Насос	Перистальтический
Давление перфузии	Регулировка в диапазоне от 0 до 80 мм рт.ст.
Объемная скорость перфузии	Регулировка в диапазоне от 0 до 20 мл/мин
Управление параметрами перфузии	Автоматическая регулировка в заданном диапазоне
Емкость резервуара возврата	200 мл
Термостатирование	Циркуляционный термостат, диапазон температуры от +4 до +40°C
Электропитание	Автономное, постоянный ток 12 В
Габариты*	220×250×310 мм
Вес	1,8 кг
Транспортировка	В изолирующем термоконтейнере

* В состав опытного образца перфузионного модуля дополнительно входят газовый баллон 2 л и персональный компьютер, типа ноутбук (в табл. 1 не приведены)

В ходе технических испытаний сконструированного перфузионного модуля его компоненты продемонстрировали стабильное функционирование в течение 12 часов наблюдения при температуре воздуха в операционной от 15 до 25°C, нарушений работы отдельных компонентов модуля и дефектов конструкции в ходе испытаний выявлено не было. Фактические параметры перфузии (давление и объемная скорость перфузии, температура раствора, уровень оксигенации) оставались стабильными, без значимых изменений в заданном диапазоне, за критерий функциональности модуля принимали способность обеспечивать жизнеспособность донорского сердца в ходе динамической консервации.

Протокол эксперимента. Расчет необходимого размера выборки для двусторонней альтернативной гипотезы проводился, исходя из мощности 80%, частоты ошибок I рода 5% и допущения о том, что стандартизованный размер эффекта (d Козна) равен 0,9. Оценка необходимого размера выборки: $n=12$.

В связи с этим исследование эффективности разработанного перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца проводилось в эксперименте на 24 половозрелых беспородных крысах-самцах

массой 250–300 г. С учетом известной высокой чувствительности миокарда к аноксии и сложности реализации технических решений, связанных с обеспечением непрерывной нормотермической перфузии изолированного сердца, было принято решение провести апробацию работы модуля по методике пролонгированной гипотермической перфузии миокарда.

Животным экспериментальной группы ($n=12$) под эфирным наркозом на фоне проведения искусственной вентиляции легких и мониторинга гемодинамики моделировали смерть мозга по разработанному нами способу [13]. Через 1 час после констатации смерти мозга проводили билатеральную торакотомию, пересекали магистральные сосуды, эксплантировали донорское сердце и отмывали его в охлажденном до +8°C консервирующем растворе НТК (Custodiol®, Dr. F. KOHLER CHEMIE, GmbH, Германия) до достижения кардиоплегии.

После канюляции аорты эксплантированные сердца помещали в термостатируемую камеру перфузионного модуля и осуществляли ретроградную перфузию сердец через аорту по Лангендорфу оксигенированным раствором НТК при +8°C в течение 12 часов с объемной скоростью 0,3 мл/мин при давлении 10 см вод. ст. Оксигенация перфузата осуществлялась непрерывно, уровень pO_2 перфузата контролировался ежечасно и поддерживался в целевом диапазоне 600–700 мм рт.ст. По истечении срока гипотермической перфузии изолированные сердца были реперфузированы раствором Кребса–Хензеляйта, насыщенным карбогеном в режиме постоянного давления 70 мм рт.ст. при температуре 37°C и $pH=7,33-7,36$ в течение 2 часов. Состав раствора Кребса–Хензеляйта, изготовленного *ex tempore*, был следующим: $NaCl - 118$ ммоль/л, $NaHCO_3 - 25$ ммоль/л, $KCl - 4,7$ ммоль/л, $MgSO_4 - 1,2$ ммоль/л, $KH_2PO_4 - 1,2$ ммоль/л, $CaCl_2 - 2,5$ ммоль/л, глюкоза – 11 ммоль/л.

Контрольную группу ($n=12$) составили сердца животных, которые были эксплантированы через 1 час после констатации смерти мозга и были подвергнуты статической фармакоологической консервации по стандартной методике в растворе НТК при +4°C в течение 12 часов и последующей нормотермической реперфузии при тех же условиях, что и сердца экспериментальной группы. Для оценки функционального статуса донорского сердца после реперфузии в течение 2 часов определяли частоту сердечных сокраще-

ний (ЧСС) и давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ) сердца.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием программы StatTech v.4.6.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для сравнения двух групп по количественному показателю применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При сравнении трех и более зависимых совокупностей использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. Критический уровень значимости при тестировании статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Исходные показатели ЧСС и ДРЛЖ у лабораторных животных обеих групп не отличались и соответствовали данным литературы, ЧСС составила 350 (326;372) уд/мин, ДРЛЖ 90,5 (86,8;92,0) мм рт.ст. [14].

В табл. 2 и на рис. 3 представлены данные анализа динамики ЧСС в ходе 2-часовой реперфузии сердец после гипотермической перфузии с оксигенацией и в контрольной группе. В группе гипотермической перфузии у всех сердец в течение периода 30-минутной стабилизации от начала нормотермической реперфузии визуально отмечалось восстановление равномерного кровенаполнения сердечной мышцы (рис. 4а), а также синусового ритма с ЧСС 268,5 (256,2;279,0) уд/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), к концу 1-го часа реперфузии ЧСС составила 321,0 (297,5;330,5) уд/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), через 90 минут от

начала реперфузии – 315,0 (301,2;330,0) уд/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), к концу 2-го часа реперфузии – 325,0 (322,7;333,2) уд/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). Реперфузионных нарушений ритма и проводимости у сердец группы гипотермической перфузии не отмечалось. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении ритмической функции, а также об устранении обратимых нарушений функции донорского сердца, обусловленных смертью мозга, процедурой эксплантации и гипотермической перфузией.

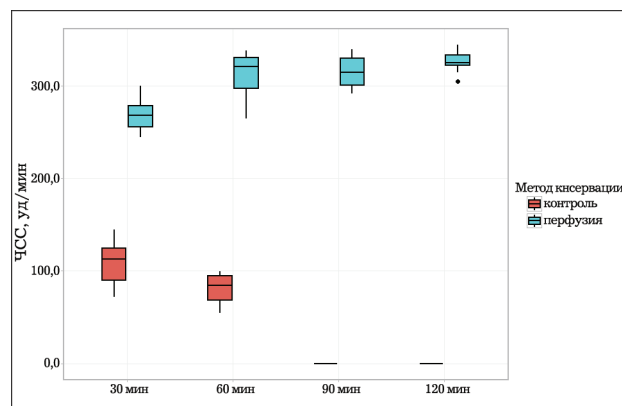


Рис. 3. Анализ динамики частоты сердечных сокращений в зависимости от метода консервации сердца

Fig. 3. Analysis of the heart rate changes over time depending on the method of heart preservation

В контрольной группе ($n=12$) спустя 30 минут от начала нормотермической реперфузии при визуальной оценке сердца выглядели цианотичными (рис. 4б), а их сокращения – контрактурными.

Таблица 2. Анализ динамики частоты сердечных сокращений в зависимости от метода консервации сердца
Table 2. Table 2. Analysis of the heart rate changes over time depending on the method of heart preservation

Метод консервации	Этапы реперфузии				p
	30 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	60 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	90 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	120 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	
Статическая холодовая консервация, контрольная группа	113,5 (90,0;124,7)	85,0 (69,0;95,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	$< 0,001^*$ $p_{30 \text{ мин}-90 \text{ мин}} = 0,001$ $p_{30 \text{ мин}-120 \text{ мин}} = 0,001$ $p_{60 \text{ мин}-90 \text{ мин}} = 0,023$ $p_{60 \text{ мин}-120 \text{ мин}} = 0,023$
Перфузионная гипотермическая консервация, группа гип. перфузии	268,5 (256,2;279,0)	321,0 (297,5;330,5)	315,0 (301,2;330,0)	325,0 (322,7;333,2)	$< 0,001^*$ $p_{30 \text{ мин}-60 \text{ мин}} = 0,016$ $p_{30 \text{ мин}-90 \text{ мин}} = 0,019$ $p_{30 \text{ мин}-120 \text{ мин}} = 0,003$
p	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	—

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

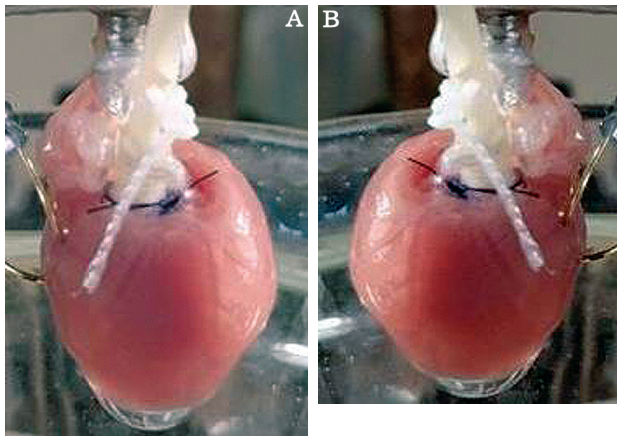


Рис. 4. Внешний вид донорского сердца при реперфузии: А – после гипотермической перфузии; В – в контроле

Fig. 4. External view of the donor heart on reperfusion: A, after hypothermic perfusion; B, control group

В ходе реперфузии у 7 сердец контрольной группы наблюдалась фибрилляция желудочков, из которых у 2 сердец после дефибрилляции был восстановлен синусовый ритм, а у 5 сердец купировать фибрилляцию желудочков не удалось, что свидетельствует о развитии необратимых нарушений функции донорского сердца, обусловленных смертью мозга, процедурой эксплантации и бесперфузионной консервацией сердца. В связи с этим для получения статистически значимых различий было проведено включение в контрольную группу 8 дополнительных животных. В ходе реперфузии у 12 сердец контрольной группы наблюдалась фибрилляция желудочков, из которых у 4 сердец после дефибрилляции был

восстановлен синусовый ритм, а у 8 сердец купировать фибрилляцию желудочков не удалось. В итоге у 12 сердец контрольной группы отмечалась выраженная синусовая брадикардия с ЧСС 113,5 (90,0;124,7) уд/мин.

В табл. 3 и на рис. 5 представлены данные анализа динамики ДРЛЖ в ходе 2-часовой реперфузии сердец после гипотермической перфузии с оксигенацией и в контроле. В группе гипотермической перфузии после 30-минутной стабилизации работы сердца ДРЛЖ составило 65,5 (65,0; 70,7) мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), к концу 1-го часа реперфузии ДРЛЖ составило 73,0 (70,5;75,0) мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), через 90 минут от начала реперфузии ДРЛЖ увеличилось до 82,0 (80,5;83,5) мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), к концу 2-го часа реперфузии ДРЛЖ составляло 82,5 (80,5;84,0) мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), что свидетельствует о кардиопротективном потенциале гипотермической перфузии и восстановлении сократительной функции донорского сердца.

При реперфузии сердца контрольной группы демонстрировали развитие постишемической контрактуры со значительным снижением ДРЛЖ до 27,5 (25,5;30,0) мм рт.ст. к окончанию периода 30-минутной стабилизации сердца, к концу 1-го часа реперфузии ДРЛЖ не имело тенденции к восстановлению и составляло 22,0 (20,5;23,7) мм рт.ст., в дальнейшем отмечалось прогрессирующее угнетение, а затем и прекращение сократительной функции сердца и к 90-й минуте реперфузии сократительная функция

Таблица 3. Анализ динамики давления, развиваемого левым желудочком, в зависимости от метода консервации сердца

Table 3. Analysis of the left ventricle-developed pressure dynamics depending on the method of heart preservation

Метод консервации	Этапы реперфузии				p
	30 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	60 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	90 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	120 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	
Статическая холодовая консервация, контрольная группа	27,5 (25,5;30,0)	22,0 (20,5;23,7)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	$< 0,001^*$ $p_{30 \text{ мин}-90 \text{ мин}} < 0,001$ $p_{30 \text{ мин}-120 \text{ мин}} < 0,001$ $p_{60 \text{ мин}-90 \text{ мин}} = 0,035$ $p_{60 \text{ мин}-120 \text{ мин}} = 0,035$
Перфузионная гипотермическая консервация, группа гип. перфузии	65,5 (65,0;70,7)	73,0 (70,5;75,0)	82,0 (80,5;83,5)	82,5 (80,5;84,0)	$< 0,001^*$ $p_{30 \text{ мин}-90 \text{ мин}} = 0,017$ $p_{30 \text{ мин}-120 \text{ мин}} = 0,005$ $p_{60 \text{ мин}-90 \text{ мин}} = 0,036$ $p_{60 \text{ мин}-120 \text{ мин}} = 0,014$
p	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	$< 0,001^*$	—

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

сердце контрольной группы отсутствовала, что свидетельствует о развитии необратимого повреждения миокарда в ходе статической фармако-холодовой консервации/реперфузии и гибели трансплантата.

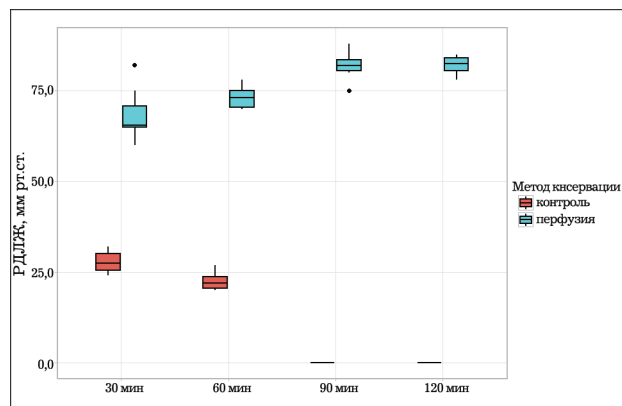


Рис. 5. Динамика давления, развиваемого левым желудочком, в зависимости от метода консервации сердца
Fig. 5. Analysis of the left ventricle-developed pressure dynamics depending on the method of heart preservation

Обсуждение

В настоящее время следует констатировать тот факт, что проблема длительного обеспечения противоишемической защиты донорского сердца далека от окончательного решения. Манифестация ишемического и реперфузионного повреждения сердечного трансплантата, как правило, реализуется путем индукции реперфузионных аритмий, в частности фибрилляции желудочков, развитию микроваскулярной дисфункции и миокардиального стэндинга, а самым грозным проявлением такого рода повреждения является первично нефункционирующий трансплантат [15]. Первоначально непродолжительное ишемическое повреждение клеток может быть обратимым, и реоксигенация приводит к восстановлению морфофункционального состояния трансплантата. Однако по мере увеличения сроков ишемии реперфузия уже сопровождается не восстановлением, а дополнительным повреждением клеточных структур трансплантата как за счет феномена no-reflow, так и за счет гиперпродукции свободных радикалов, активации провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и системы комплемента, запуска проапоптотических сигнальных путей [16] и др.

Несмотря на то, что статическая холодовая консервация при +4°C значительно снижает

метаболические потребности донорского сердца, уже в течение 4 часов гипотермия приводит к распаду до 95% внутриклеточного аденозинтрифосфата, что сопровождается ацидозом, накоплением лактата и последующей активацией внутриклеточных фосфорилаз и протеаз, инициирующих необратимое повреждение клеточных мембран [17].

Гипотермическая оксигенированная перфузия как альтернативный метод сохранения жизнеспособности донорского сердца обеспечивает возобновление аэробного клеточного метаболизма, предотвращает накопление токсичных продуктов метаболизма и способствует очищению микроциркуляторного русла трансплантата от сладжа форменных элементов. Реализация эффекта гипотермической перфузии, как представляется, происходит за счет непрерывной циркуляции в сосудистом русле трансплантата консервирующего раствора с повышенным парциальным давлением кислорода, что, в свою очередь, минимизирует риск развития необратимого ишемического повреждения и гибель органа от реперфузионной травмы [18]. Есть основания полагать, что пульсирующий ток перфузата способен поддерживать баланс эндотелиальных факторов, влияющих на тонус микроциркуляторного русла. Имеются также данные о том, что гипотермическая оксигенированная перфузия эффективно снижает концентрацию провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1b, интерлейкин 2 и TNF-α), а также экспрессию каспазы-3, ингибируя проапоптотические механизмы [19]. Следует отметить, что в настоящее время поиск оптимальных технических и физиологических параметров экстракорпоральной перфузии донорского сердца продолжается, поскольку до конца не определены преимущества и недостатки проведения перфузии сердца при тех или иных условиях.

В проведенном нами исследовании представлены результаты экспериментальной апробации перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца. В экспериментах, проведенных на 24 донорских сердцах беспородных крыс-самцов, была показана высокая эффективность кондиционирования сердца в сконструированном модуле путем низкотоковой (объемная скорость 0,3 мл/мин) гипотермической оксигенированной перфузии раствором НТК при +8°C в течение 12 часов при давлении 10 см вод.ст. и уровне pO₂ перфузата в диапазоне 600–700 мм рт.ст. в течение 12 часов.

Как было ранее продемонстрировано в отношении донорской печени и почек, именно низкопоточная перфузия в условиях гипотермии оказывает более выраженное защитное действие на сосудистый эндотелий и препятствует развитию клеточного отека [4, 6]. Исследованные после реперфузии параметры функционального состояния донорского сердца, перенесшего гипотермическую перфузию с оксигенацией, находились в пределах физиологических значений. Параметры гипотермической перфузии сердца, такие как температура, давление и объемная скорость перфузии, парциальное давление кислорода в перфузате контролировались и значимых их изменений в ходе эксперимента не наблюдалось.

Имеющиеся в настоящее время данные дают основание полагать, что внедрение в клиническую практику аппаратной перфузии донорских сердец обеспечит увеличение доступности трансплантатов на 15–20% как за счет пролонгирования сроков консервации, так и за счет восстановления жизнеспособности (рекондиционирования) исходно ишемически поврежденных донорских органов, которые ранее считались непригодными к трансплантации [20].

Очевидным является и то, что успехи в разработке перфузионных устройств для динамической консервации органов, в частности сердца, и последующее их внедрение в клиническую практику тесно связаны с организацией консорциума между медицинскими и техническими специалистами с привлечением софинансирования и индустриальных партнеров. Необходимо отметить, что разработки отечественного медицинского оборудования такого рода представляют значительный интерес для клинической трансплантологии с позиций улучшения доступности трансплантологической помощи.

Проведенное нами экспериментальное исследование продемонстрировало техническую возможность и эффективность пролонгированной гипотермической перфузии с оксигенацией донорского сердца в разработанном перфузионном устройстве в ходе эксперимента. В последующем нами будет детально изучено влияние гипотермической перфузии на функционально-метаболические и ультраструктурные изменения донорского сердца. Разработанный перфузионный модуль является многофункциональным устройством, которое может использоваться для доклинической оценки эффективности противоишемической защиты донорского сердца при различных условиях его перфузии. Однако для успешного трансфера технологии аппаратной перфузии донорского сердца необходимо продолжение трансляционных научных исследований.

Вывод

Проведенные технические испытания и полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что предлагаемый перфузионный модуль обеспечивает эффективное поддержание жизнеспособности донорского сердца в течение 12 часов путем гипотермической перфузии через аорту оксигенированным раствором НТК при +8°C с объемной скоростью 0,3 мл/мин при давлении 10 см вод.ст. и уровне pO_2 перфузата 600–700 мм рт.ст., что сопровождается восстановлением синусового ритма с частотой сердечных сокращений 325,0 (322,7;333,2) уд/мин и увеличением давления, развиваемого левым желудочком к концу 2-го часа реперфузии до 82,5 (80,5;84,0) мм рт.ст. ($p<0,001$) в сравнении со статической фармакохолодовой консервацией.

Список литературы/References

1. Chew HC, Macdonald PS, Dhital KK. The donor heart and organ perfusion technology. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl. 6):S938–S945. PMID: 31183173 <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.02.59>
2. Kounatidis D, Brozou V, Anagnostopoulos D, Pantos C, Lourdopoulos A, Mourouzis I. Donor heart preservation: current knowledge and the new era of machine perfusion. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16693. PMID: 38069017 <https://doi.org/10.3390/ijms242316693>
3. Scim H, Tam WSV, Tang PC. Primary graft dysfunction in heart transplantation: the challenge to survival. *J Cardiothorac Surg.* 2024;19(1):313. PMID: 38824545 <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02816-6>
4. Новрузбеков М.С., Балкаров А.Г., Аносова Е.Ю., Дмитриев И.В., Анисимов Ю.А., Журавель Н.С. и др. Значение оксигенации при машинной перфузии почки и печени. *Трансплантология.* 2023;15(4):529–540. Novruzbekov MS, Balkarov AG, Anosova EYu, Dmitriev IV, Anisimov YuA, Zhuravel NS, et al. The role of oxygenation in kidney and liver machine perfusion. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2023;15(4):529–540. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-529-540>
5. Фабрика А.П., Тычина Е.П., Байрамкулов А.М., Тарабрин Е.А. Роль экстракорпоральной перфузии легких при трансплантации. *Трансплантология.* 2024;16(1):99–115. Fabrika AP, Tychina EP, Bayramkulov AM, Tarabrin EA. Ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2024;16(1):99–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-99-115>
6. Резник О.Н., Мануковский В.А., Дайнеко В.С. Теоретические основания технологии перфузионного сохранения донорских органов. *Журнал «Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе».* 2022;1(6):60–64. Reznik ON, Manukovskiy VA, Dayneko VS. Theoretical backgrounds of technology of preservation of donor organs. *The Journal of Emergency surgery of I.I. Dzhanelidze.* 2022;1(6):60–64. (In Russ.). https://doi.org/10.54866/27129632_2022_1_60
7. Rojas SV, Avsar M, Ius F, Schibilsky D, Kaufeld T, Benk C, et al. Ex-vivo preservation with the organ care system in high risk heart transplantation. *Life (Basel).* 2022;12:247. PMID: 35207534 <https://doi.org/10.3390/life12020247>
8. Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, Bryner BS, Casalinova S, Shah A, et al. Transplantation outcomes with donor hearts after circulatory death. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2121–2131. PMID: 37285526 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212438>
9. Nilsson J, Jernryd V, Qin G, Paskevicius A, Metzsch C, Sjöberg T, et al. A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat Commun.* 2020;11(1):2976. PMID: 32532991 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16782-9>
10. Rojas SV, Ius F, Kaufeld T, Sommer W, Goecke T, Poyanmehr R, et al. Ex vivo heart perfusion for heart transplantation: a single-center update after 5 years. *Thorac Cardiovasc Surgeon.* 2020;68. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705375>
11. Sponga S, Ius F, Ferrara V, Royas S, Guzzi G, Lechiancole A, et al. Normothermic ex-vivo perfusion for donor heart preservation in transplantation of patients bridged with ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(4):S245. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.01.926>
12. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Корпачева О.В. Устройство для перфузионной консервации и рекондиционирования донорского сердца. Патент на изобретение RU 2754592 C1, заявка № 2020130330, 15.09.2020, опубл. 03.09.2021. Бюл. № 25. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/de/f2/5e63aacf7aac41/RU2754592C1.pdf> [Дата обращения 22 декабря 2025 г.]. Ermolaev PA, Khramykh TP, Korpacheva OV. Apparatus for perfusion preservation and reconditioning of a donor heart. RF Patent 2754592 C1, applic. No 2020130330, stated September 15, 2020, published September 3, 2021. Bull. № 25. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/de/f2/5e63aacf7aac41/RU2754592C1.pdf> [Accessed December 22, 2025]. (In Russ.).
13. Ермолаев П.А., Храмых Т.П. Способ моделирования смерти головного мозга в эксперименте. Патент RU 2798902 C1, заявка № 2023106577, 21.03.2023, опубл. 28.06.2023. Бюл. № 19. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/4b/79/bd/6610040922b085/RU2798902C1.pdf> [Дата обращения 22 декабря 2025 г.]. Ermolaev PA, Khramykh TP. Method of modeling brain death in an experiment. RF Patent 2798902 C1, applic. No 2023106577, stated March 21, 2023, published June 28, 2023. Bull. № 19. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/4b/79/bd/6610040922b085/RU2798902C1.pdf> [Accessed December 22, 2025]. (In Russ.).
14. Milani-Nejad N, Janssen PM. Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages. *Pharmacol Ther.* 2014;141(3):235–249. PMID: 24140081 <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.007>
15. D'Alessandro D, Pretorius VG, Louca JO, Large S, Bowles DE, Silvestry SC, et al. Current approaches to optimize the donor heart for transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2025;44(4):672–680. PMID: 39730081 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.12.001>
16. Ughetto A, Roubille F, Molina A, Battistella P, Gaudard P, Demaria R, et al. Heart graft preservation technics and limits: an update and perspectives. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1248606. PMID: 38028479 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1248606> eCollection 2023.
17. Resch T, Cardini B, Oberhuber R, Weissenbacher A, Dumfarth J, Krapf C, et al. Transplanting marginal organs in the era of modern machine perfusion and advanced organ monitoring. *Front Immunol.* 2020;11:631. PMID: 32477321 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00631> eCollection 2020.
18. Zhang Y, Fu Z, Zhong Z, Wang R, Hu L, Xiong Y, et al. Hypothermic machine perfusion decreases renal cell apoptosis during ischemia/reperfusion injury via the Ezrin/AKT pathway. *Artif Organs.* 2016;40(2):129–135. PMID: 26263023 <https://doi.org/10.1111/aor.12534>
19. Qin G, Jernryd V, Sjöberg T, Steen S, Nilsson J. Machine perfusion for human heart preservation: a systematic review. *Transpl Int.* 2022;35:10258. PMID: 35401041 <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10258> eCollection 2022.
20. Javier MFD, Delmo EMJ, Hetzer R. Evolution of heart transplantation since barnard's first. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):171–182. PMID: 33708490 <https://doi.org/10.21037/cdt-20-289>

Информация об авторах

**Павел Александрович
Ермолаев**

канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
<https://orcid.org/0000-0001-8733-6102>, yermol@inbox.ru
75% – разработка концепции и дизайна исследования, проведение экспериментов, анализ данных, написание текста статьи

**Татьяна Петровна
Храмых**

доц., д-р мед. наук, заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-5508-6679>, khramykh@yandex.ru
10% – руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи

**Андрей Альбертович
Кузнецов**

проф., д-р техн. наук, заведующий кафедрой «Теоретическая электротехника» ФГБОУ ВО «Омский государственный университет путей сообщения»,
<https://orcid.org/0000-0002-1815-4679>, kuznetsovaa.omgups@gmail.com
5% – руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи

**Иван Романович
Бархатов**

аспирант кафедры «Теоретическая электротехника» ФГБОУ ВО «Омский государственный университет путей сообщения», ivan-barhatov@mail.ru
5% – разработка концепции и дизайна исследования, проведение экспериментов, анализ данных, написание текста статьи

**Валерий Николаевич
Цеханович**

проф., д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
<https://orcid.org/0000-0001-8300-1348>, cvn50omsk@gmail.com
5% – руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи

Information about the authors

Pavel A. Ermolaev	Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Omsk State Medical University, https://orcid.org/0000-0001-8733-6102 , yermol@inbox.ru 75%, study concept and design, collection and processing of material, data analysis, text writing
Tatyana P. Khramykh	Assoc. Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Omsk State Medical University, https://orcid.org/0000-0002-5508-6679 , khramykh@yandex.ru 10%, scientific guidance, study concept and design, text editing
Andrey A. Kuznetsov	Dr. Sci. (Tech.), Head of the Theoretical Electrical Engineering Department, Omsk State Transport University, https://orcid.org/0000-0002-1815-4679 , kuznetsovaa.omgups@gmail.com 5%, scientific guidance, study concept and design, text editing
Ivan R. Barkhatov	Post graduate student of the Theoretical Electrical Engineering Department, Omsk State Transport University, ivan-barhatov@mail.ru 5%, study concept and design, collection and processing of material, data analysis, text writing
Valeriy N. Tsekhanovich	Prof., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery, Omsk State Medical University, https://orcid.org/0000-0001-8300-1348 , cvn50omsk@gmail.com 5%, scientific guidance, study concept and design, text editing

Статья поступила в редакцию 04.07.2025;
одобрена после рецензирования 25.08.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on July 4, 2025;
approved after reviewing on August 25, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025

Тромбоцитопения при циррозе печени: эффективность элтромбопага и частичной эмболизации селезеночной артерии в определении оптимальных показаний

А.В. Шабунин^{1,2}, З.А. Багателья¹, Ч.С. Павлов^{1,3}, П.А. Дроздов^{✉1}, О.Н. Левина¹, С.В. Осипова¹, В.А. Цуркан¹, С.А. Астапович¹, Э.А. Лиджиева¹, Г.С. Михайлянц², Д.В. Матвеев²

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

² Кафедра хирургии, трансплантологии и прикладной онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,
125993, Россия, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1;

³ Кафедра терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),
119048, Россия, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

✉ Автор, ответственный за переписку: Павел Алексеевич Дроздов, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе ММНКЦ им. С.П. Боткина, drozdovpa@botkinmoscow.ru

Аннотация

Актуальность. Тромбоцитопения – частое осложнение цирроза печени, повышающее риск геморрагических осложнений и ограничивающее возможности проведения инвазивных процедур. В настоящее время для коррекции этого состояния применяются два принципиально разных подхода: терапия агонистами рецепторов тромбопоэтина и инвазивные методы, такие как частичная эмболизация артерий селезенки (ЧЭАС). В данной работе мы провели сравнительный анализ эффективности и безопасности этих подходов у пациентов с циррозом печени и выраженной тромбоцитопенией.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность, а также определить оптимальные показания для применения элтромбопага или частичной эмболизации артерий селезенки с целью коррекции тромбоцитопении у больных с циррозом печени и печеночной недостаточностью.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное исследование на базе ММНКЦ им. С.П. Боткина были включены 59 пациентов с циррозом печени и тромбоцитопенией ($<50 \times 10^9 / \text{мкл}$). Критериями не включения стали онкологические заболевания, тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации $<45 \text{ мл/мин}$) и активные инфекционные процессы. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ($n=28$) получала элтромбопаг в дозе 50 мг/сут в течение 14 дней; 2-я группа ($n=31$) подверглась ЧЭАС. Оценку эффективности проводили по динамике уровня тромбоцитов, длительности компенсации и частоте осложнений. Поиск литературных данных осуществляли в базах данных (PubMed/MedLine, ResearchGate), а также в научной электронной библиотеке России (eLIBRARY.RU) за период 2010–2024 годов.

Результаты. Терапия элтромбопагом позволила достичь целевого уровня тромбоцитов ($>50 \times 10^9 / \text{л}$) у 78,6% пациентов, однако эффект сохранялся в среднем 6 недель. В группе ЧЭАС через 1 месяц после вмешательства нормализация уровня тромбоцитов наблюдалась у 100% пациентов, с последующим ростом до $110 \pm 17,37 \times 10^9 / \text{л}$ к 12-й неделе. Медиана длительности компенсации в этой группе составила $50,35 \pm 9,12$ недель. Осложнения после ЧЭАС зафиксированы у 41,9% пациентов, однако летальность оставалась низкой (3,2%).

Выводы. Результаты исследования демонстрируют, что ЧЭАС обеспечивает более стойкую коррекцию тромбоцитопении по сравнению с медикаментозной терапией и может рассматриваться как метод выбора у пациентов с гиперспленизмом. Элтромбопаг остается предпочтительным вариантом для краткосрочной подготовки к плановым инвазивным вмешательствам. Риск осложнений при ЧЭАС требует тщательного отбора пациентов, но не превышает преимуществ метода в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: тромбоцитопения, цирроз печени, элтромбопаг, эмболизация селезеночной артерии, гиперспленизм

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

Для цитирования: Шабунин А.В., Багателья З.А., Павлов Ч.С., Дроздов П.А., Левина О.Н., Осипова С.В. и др. Тромбоцитопения при циррозе печени: эффективность элтромбопага и частичной эмболизации селезеночной артерии в определении оптимальных показаний. Трансплантология. 2026;18(1):22–31. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-22-31>

© Шабунин А.В., Багателья З.А., Павлов Ч.С., Дроздов П.А., Левина О.Н., Осипова С.В., Цуркан В.А., Астапович С.А., Лиджиева Э.А., Михайлянц Г.С., Матвеев Д.В., 2026

Thrombocytopenia in liver cirrhosis: efficacy of eltrombopag and partial splenic artery embolization in determining optimal treatment indications

A.V. Shabunin^{1,2}, Z.A. Bagateliya¹, C.S. Pavlov^{1,3}, P.A. Drozdov^{✉1}, O.N. Levina¹, S.V. Osipova¹, V.A. Tsurkan¹, S.A. Astapovich¹, E.A. Lidzhieva¹, G.S. Mikhayliants², D.V. Matveev²

¹ Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin,
5 2nd Botkinskiy Dr., Moscow 125284 Russia;

² Department of Surgery, Transplantology and Applied Oncology,
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Bldg. 1 Barrikadnaya St., Moscow 125993 Russia;

³ Department of Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 Bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow 119048 Russia

✉Corresponding author: Pavel A. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, drozdovpa@botkinmoscow.ru

Abstract

Background. Thrombocytopenia is a frequent complication of liver cirrhosis that significantly increases the risk of hemorrhagic complications and limits the possibilities of invasive diagnostic and therapeutic procedures. Currently, two fundamentally different approaches are used to correct this condition: pharmacological therapy with thrombopoietin receptor agonists and invasive methods such as partial splenic artery embolization (PSAE). This study presents a comparative analysis of the efficacy and safety of these methods in patients with liver cirrhosis and severe thrombocytopenia.

Objective. A comparison of the efficacy and safety, and optimal indications for eltrombopag versus partial splenic artery embolization in the management of thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis and hepatic failure.

Material and methods. A single-center prospective study was conducted at Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin involving 59 patients with liver cirrhosis and thrombocytopenia ($<50 \times 10^9/L$). Non-inclusion criteria included oncological diseases, severe renal failure ($GFR < 45 \text{ mL/min}$), and active infectious processes. Patients were divided into two groups: Group 1 ($n=28$) received eltrombopag therapy at a dose of 50 mg/day for 14 days; Group 2 ($n=31$) underwent PSAE. Efficacy was assessed by platelet count dynamics, compensation duration, and complication rates. The literature search was conducted in the following databases: PubMed/MedLine, ResearchGate, and the Russian Scientific Electronic Library (eLIBRARY.RU), covering publications from 2010 to 2024.

Results. Eltrombopag therapy achieved target platelet levels ($>50 \times 10^9/L$) in 78.6% of patients, but the effect lasted only 6 weeks on average. In the PSAE group, platelet count normalization was observed in 100% of patients 1 month after the procedure, with subsequent increase to $110 \pm 17.37 \times 10^9/L$ by week 12. The median compensation duration in this group was 50.35 ± 9.12 weeks. Complications after PSAE were recorded in 41.9%, though mortality remained low (3.2%).

Conclusions. The study results demonstrate that PSAE provides a more sustained thrombocytopenia correction compared to the drug therapy and may be considered the method of choice for patients with hypersplenism. Eltrombopag remains preferable for short-term preparation for planned invasive procedures. While PSAE complications require careful patient selection, they do not outweigh the method's long-term benefits.

Keywords: thrombocytopenia, liver cirrhosis, eltrombopag, splenic artery embolization, hypersplenism

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Shabunin AV, Bagateliya ZA, Pavlov CS, Drozdov PA, Levina ON, Osipova SV, et al. Thrombocytopenia in liver cirrhosis: efficacy of eltrombopag and partial splenic artery embolization in determining optimal treatment indications. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):22–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-22-31>

ТПО – тромбopoэтин
ЧЭАС – частичная эмболизация артерий селезенки

MGDF – фактор развития роста мегакариоцитов
(Megakaryocyte Growth and Development Factor)
TIPS – трансъюгулярное портосистемное шунтирование
(Transjugular intrahepatic portosystemic shunt)

Введение

Тромбоцитопения является частым патологическим состоянием, значительно ограничивающим возможность инвазивных манипуляций. Определяется как любое снижение количества тромбоцитов ниже минимального уровня нормы ($<150\,000/\text{мкл}$, с подопределениями $50\text{--}100\,000/\text{мкл}$ – умеренное и $<50\,000/\text{мкл}$ – тяжелое) [1]. Тяжелая цитопения выявляется у трети больных, проходящих обследование на предмет трансплантации печени [2]. Клиническим проявлением тромбоцитопении в 56% случаев является кожно-геморрагический синдром [1], в 44% случаев тромбоцитопения может протекать бессимптомно, однако сопровождается рисками геморрагических осложнений. Большинство исследователей указывают, что снижение уровня тромбоцитов ниже $60\,000\text{--}75\,000/\text{мкл}$ коррелирует с развитием кровотечений у пациентов, переносивших инвазивные вмешательства, тогда как при умеренной тромбоцитопении $75\,000\text{--}150\,000/\text{мкл}$ подобной взаимосвязи выявлено не было [3].

У здорового взрослого человека ежедневно вырабатывается в среднем 10^{11} тромбоцитов, пропорционально потреблению [4]. Клетки сохраняются в кровотоке в течение 8–10 дней и затем элиминируются моноцитами и макрофагами ретикулоэндотелиальной системы [5]. Развитие тромбоцитопении при циррозе печени обусловлено четырьмя основными патогенетическими механизмами: снижение продукции тромбоцитов, повышенное разрушение/потребление тромбоцитов, гемодилюция, повышенная секвестрация тромбоцитов селезенкой [1, 5, 6]. Незначительную роль в удалении тромбоцитов играет печень: рецепторы Эшвелла–Морелла – распознают изменения в структуре гликанов на поверхности тромбоцитов и удаляют десилированные тромбоциты [6]. Однако основная роль в элиминации тромбоцитов принадлежит селезенке, которая в любой момент времени содержит треть общей массы тромбоцитов [5]. Застойная спленомегалия, ассоциированная с портальной гипертензией, может приводить к тромбоцитопении, анемии и (или) лейкопении (как отдельно, так и в сочетании) [8, 9].

Значимую роль в развитии тромбоцитопении играет снижение синтеза тромбопоэтина (ТПО, фактор развития роста мегакариоцитов (Megakaryocyte Growth and Development Factor – MGDF)), который представляет собой гликопротеиновый гормон, вырабатываемый пре-

имущественно печенью, а также почками. ТПО имеет сродство к мегакариоцитам – клеткам-предшественникам тромбоцитов в костном мозге [10], и, связываясь с рецепторами c-Mpl мегакариоцитов, он индуцирует фосфорилирование этого рецептора и стимулирует многочисленные пути передачи сигнала, ответственного за тромбопоэз [11]. Таким образом, основные патогенетические подходы к коррекции тромбоцитопении в настоящее время направлены на уменьшение размеров селезенки и активизацию синтеза ТПО.

При хронических заболеваниях печени в настоящее время применяются агонисты рецепторов ТПО [12]. Данная группа препаратов, включающая элтромбопаг, ромиплостим, аватромбопаг и лусутромбопаг, приводит к увеличению выработки тромбоцитов за счет взаимодействия с рецептором ТПО. Использование агонистов ТПО для лечения тромбоцитопении перед инвазивными процедурами у пациентов с циррозом печени доказало свою эффективность [13]. Действующие рекомендации предполагают введение агонистов ТПО в течение 10–14 дней перед вмешательством и 5–8 дней после вмешательства, с ожидаемым эффектом повышения уровня тромбоцитов в течение 30–36 суток [3]. Длительное применение элтромбопага ограничено его высокой стоимостью.

Эмболизация селезенки является мини-инвазивной альтернативой спленэктомии при лечении гиперспленизма, она имеет меньше осложнений, а иммунная система не подвергается значительным изменениям благодаря сохранению ткани селезенки [14]. При эмболизации $>50\%$ селезенки отмечается статистически значимый регресс тромбоцитопении и лейкопении с хорошими среднесрочными и долгосрочными результатами [15]. При неэффективности частичной эмболизации артерий селезенки (ЧЭАС) возможно проведение эмболизации повторно и даже несколько раз [6, 16–18].

В то же время сообщается, что проведение ЧЭАС может сопровождаться такими позитивными эффектами, как повышение уровней альбумина, общего холестерина и увеличением объема печени у пациентов с циррозом печени различной этиологии [19], что, вероятно, связано с увеличением кровотока по печеночной и верхней брыжеечной артериям за счет перераспределения кровотока от чревного ствола после эмболизации селезеночной артерии [20]. Значительным ограничением применения эмболизации артерий селезенки может быть риск развития ослож-

нений, таких, как постэмболизационный синдром, абсцесс и разрыв селезенки, желудочно-кишечное кровотечение, однако частота их не велика [21]. Наиболее частым осложнением является постэмболизационный синдром, который обычно полностью разрешается в течение 1-2 суток на фоне консервативного лечения [19]. Послеоперационная боль в животе обычно коррелирует с объемом инфаркта селезенки и также купируется в течение 1-4 суток на фоне терапии нестероидными противовоспалительными средствами [21].

Таким образом, целесообразно проведение сравнительного исследования с целью определения показаний к применению различных методов коррекции тромбоцитопении.

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность, а также определить оптимальные показания для применения элтромбопага или частичной эмболизации артерий селезенки с целью коррекции тромбоцитопении у больных с циррозом печени и печеночной недостаточностью.

Материал и методы

Для сравнения эффективности различных методов коррекции тромбоцитопении у больных с циррозом печени нами было проведено одноцентровое исследование, в которое вошли 59 пациентов, госпитализированных в ММНКЦ им. С.П. Боткина с 2020 по 2023 год, одобренное на заседании этического комитета ММНКЦ им. С.П. Боткина № 1 от 27.01.2025 года. Критериями включения в исследование были наличие цирроза печени, спленомегалии (площадь селезенки более 60 см²) с признаками гиперспленизма, тромбоцитопения ниже 50x10⁹/л с геморрагическим синдромом и (или) критическое снижение уровня тромбоцитов ниже 20x10⁹/л. Критериями не включения были онкологическое заболевание, скорость клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин, тромбоз ствола воротной вены без признаков реканализации, активное инфекционное заболевание, сепсис, печеночная энцефалопатия 4-й стадии по West-Haven (кома), некоррегируемая коагулопатия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, непереносимость йодсодержащих контрастных препаратов, отказ пациента от участия в клиническом исследовании, невозможность проведения динамического наблюдения, декомпенсация общесоматической патологии. Пациенты включались в группы пол-

ностью случайным образом, методом простой рандомизации.

В группе 1 проводилась терапия элтромбопагом, в группе 2 – ЧЭАС. В исследование были включены 59 пациентов, 32 мужчины и 27 женщин, средний возраст которых составил 48,35±10,47 года. Тяжесть печеночной недостаточности расценивалась как умеренно выраженная: средний уровень MELD-Na составил 12,32±3,46 балла, Чайлд-Таркотт-Пью – 10,1±1,991 балла. Средний уровень тромбоцитов – 27,9±6,25x10⁹/л, проявления геморрагического синдрома были выявлены у 48 пациентов (81,3%). Характеристика пациентов представлена в таблице.

Таблица. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table. Characteristics of patients included in the study

Характеристики групп	Группа 1	Группа 2
Число пациентов, n	28	31
Пол, м/ж, n	15/13	17/14
MELD-Na, баллы	11,45±2,22	12,45±3,46
Чайлд-Таркотт-Пью, баллы	9,6±1,72	10,3±1,99
Уровень тромбоцитов, n*10 ⁹ /л	27,9±2,2	27,9±3,45
Интрапортальное введение мононуклеарных клеток	—	1
Одномоментное проведение трансъюгулярного внутрипеченочного шунтирования (TIPS), n	—	5
Длительность периода компенсации после стационарного лечения по MELD-Na и рецидив кровотечения, M±SD, недели	6±1,2	50,35±9,1
Однолетняя летальность, n (%)	0	1 (3,22%)

Всем пациентам, включенным в проспективное исследование, равно как и пациентам группы сравнения, проводилась терапия согласно клиническим рекомендациям, опубликованным на сайте рубрикатора клинических рекомендаций (<https://cr.minzdrav.gov.ru/>, ссылка активна на 28.07.2025 г.). Составляющими консервативной терапии на этапе стационара были: инфузионно-корректирующая, трансфузионная, антибактериальная, антисекреторная, симптоматическая терапия. На всех этапах наблюдения при наличии показаний проводилась симптоматическая терапия – трансфузия тромбоконцентрата, которая, однако, при стойкой тромбоцитопении не влияла на прогноз заболевания.

Оценка эффективности и безопасности проводилась по динамике уровня тромбоцитов, длительности компенсации и частоте осложнений (через 2, 4, 12, 24, 48, 52 недели).

Статистический анализ выполнен с применением SPSS Statistics 26 (IBM, США). Для сравнения групп количественные данные проверялись на нормальность распределения и в зависимости от результата использовались тесты Манна-Уитни или критерий Стьюдента; для сравнения малых групп использовались методы непараметрической статистики (метод Пирсона). Анализ безрецидивной выживаемости проведен с применением метода Каплана-Мейера с использованием тестов Бреслоу и Тароне-Уэра.

Результаты

У 28 пациентов проводилась терапия элтромбопагом оламина измельченным – 50 мг в сутки в течение 14 дней (группа 1). Клинический эффект от введения препарата был достигнут у 22 больных (78,57%), средний уровень тромбоцитов в группе составил $82 \pm 11,8 \times 10^9/\text{л}$, длительность периода компенсации (уровень тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$) в среднем составила 6 недель, летальности и осложнений, ассоциированных с приемом препарата, не наблюдалось.

У 31 пациента (52,3%) – группа 2 – проводилась ЧЭАС, в 5 случаях (16,1%) она проводилась одномоментно с трансъюгулярным портосистемным шунтированием (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt – TIPS), в 1 случае (3,22%) применяли TIPS и интрапортальное введение моноклеарных клеток аутологичного костного мозга. Через 1 месяц после вмешательства повышение уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ было выявлено у 100% пациентов, в последующем было отмечено нарастание уровня тромбоцитов в течение 12 недель до $110 \pm 17,37 \times 10^9/\text{л}$, длительность периода компенсации (уровень тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$) составила в среднем $50,35 \pm 9,12$ недель (рис. 1).

Эффективность ЧЭАС у пациентов с циррозом печени и тромбоцитопенией, обусловленной спленомегалией, на фоне портальной гипертензии несомненна. Однако при определении показаний к данному вмешательству целесообразно учитывать риск развития осложнений.

Непосредственные осложнения ЧЭАС были выявлены у 13 пациентов (41,9%). У 11 пациентов (35,5% от всех случаев ЧЭАС) было отмечено развитие выраженного болевого абдоминального

синдрома, потребовавшего увеличения срока госпитализации до 10 дней. В 2 случаях (6,45%) было зафиксировано развитие кистозных изменений селезенки через 24 недели после вмешательства, в одном случае – с признаками инфицирования. В данном случае проводилось дренирование жидкостного образования. У 1 пациента (3,22%) после перенесенного инфицированного асцита был диагностирован тромбоз воротной вены по данным компьютерной томографии органов брюшной полости, не сопровождавшийся декомпенсацией печеночной недостаточности. Во всех случаях одномоментного проведения TIPS было отмечено нарастание печеночной энцефалопатии – в 5 случаях (16,21% от всех случаев ЧЭАС), полностью разрешившейся на фоне консервативной терапии.

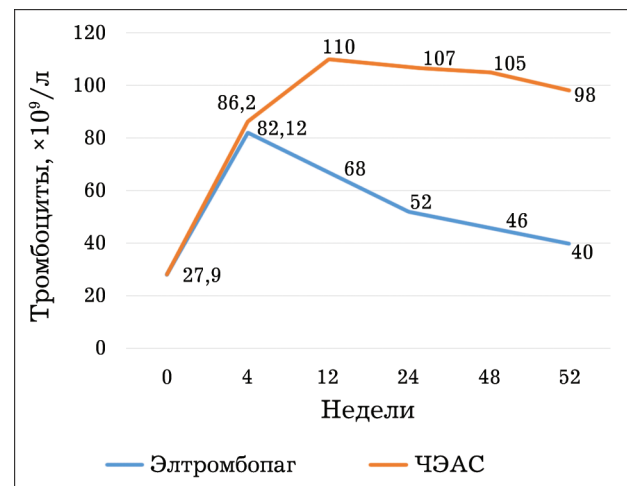


Рис. 1. Динамика уровня тромбоцитов в течение 52 недель наблюдения у пациентов после приема элтромбопага и проведения частичной эмболизации артерий селезенки

Fig. 1. Dynamics of platelet level during 52 weeks of follow-up in patients after eltrombopag administration and partial splenic artery embolization

Одномоментное проведение TIPS, интрапортального введения аутологических клеток костного мозга и эмболизации артерий селезенки не сопровождалось ухудшением клинического состояния. В случае с одномоментным введением аутологических клеток костного мозга была отмечена выраженная положительная динамика MELD-Na (снижение с 14 баллов до 9–10 баллов со стойким эффектом в течение 8 месяцев наблюдения), что, однако, не повлияло на статистические показатели группы. Несмотря на ранее описанное позитивное влияние ЧЭАС на функцию печени за

счет перераспределения печеночного кровотока, в настоящем исследовании не было выявлено статистически значимой динамики MELD-Na на протяжении 1 года наблюдения (рис. 2).

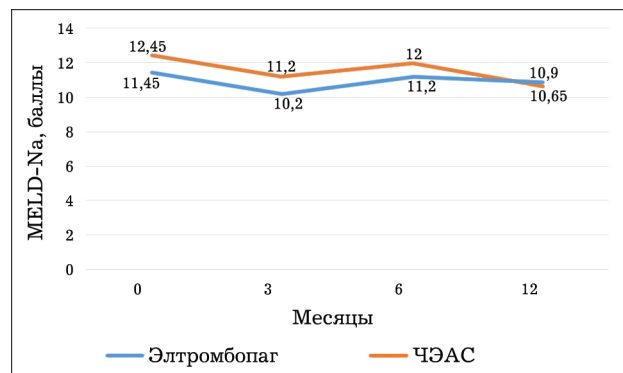


Рис. 2. Динамика уровня MELD-Na у пациентов с тромбоцитопенией после проведения терапии эльтромбопагом и частичной эмболизации артерий селезенки

Fig. 2. Dynamics of the MELD-Na level in patients with thrombocytopenia after eltrombopag therapy and partial splenic artery embolization

Летальность среди пациентов, перенесших ЧЭАС, составила 3,22% (1 пациент), и была ассоциирована с нарастанием гепатоцеллюлярной недостаточности с прогрессированием цирроза печени.

При сравнении методов коррекции тромбоцитопении у больных с гиперспленизмом мы выявили, что применение агонистов ТПО не сопряжено с риском осложнений, однако при рекомендованной длительности применения 14 дней до достижения клинического эффекта не приводит к стойкому повышению уровня тромбоцитов, в связи с чем целесообразно рассматривать его применение при подготовке к плановым однократным инвазивным вмешательствам.

Обсуждение

Тромбоцитопения представляет собой распространенное осложнение у пациентов с циррозом печени, существенно ограничивающее возможность проведения инвазивных вмешательств и повышающее риск геморрагических осложнений [2, 7]. В данном исследовании сравнивались два метода коррекции тромбоцитопении – применение агонистов рецепторов ТПО (эльтромбопаг) и ЧЭАС. Оба метода продемонстрировали эффективность [1, 10–12], однако их применение должно быть дифференцированным в зависимости от клинической ситуации.

Терапия эльтромбопагом показала хороший краткосрочный эффект, позволив достичь целевого уровня тромбоцитов ($>50 \times 10^9/\text{л}$) у 78,57% пациентов, что согласуется с данными других исследований, подтверждающих эффективность агонистов ТПО в подготовке к плановым вмешательствам [7, 10–12]. Однако длительность компенсации оказалась ограниченной (в среднем 6 недель), что делает этот метод менее подходящим для пациентов, требующих длительной коррекции тромбоцитопении. Кроме того, высокая стоимость препарата и необходимость его длительного приема могут ограничивать его широкое применение в клинической практике.

В отличие от медикаментозной терапии, ЧЭАС обеспечила более стойкий эффект, с повышением уровня тромбоцитов до $110 \pm 17,37 \times 10^9/\text{л}$ и длительностью компенсации в среднем $50,35 \pm 9,12$ недель. Этот метод особенно актуален для пациентов с выраженной спленомегалией и портальной гипертензией, поскольку воздействует на один из ключевых патогенетических механизмов тромбоцитопении – секвестрацию тромбоцитов в селезенке [14]. Однако применение ЧЭАС сопряжено с риском осложнений, наиболее частым из которых стал инфицированный асцит (11 человек (35,5%)), что, вероятно, связано с исходной тяжестью печеночной недостаточности у включенных в исследование пациентов. Тем не менее, несмотря на развитие осложнений, летальность в группе ЧЭАС оставалась низкой (3,22%), а долгосрочный эффект в виде стойкого повышения уровня тромбоцитов делает этот метод предпочтительным у пациентов с критической тромбоцитопенией.

В нашем исследовании не подтвердилось ранее описанное положительное влияние ЧЭАС на функциональные показатели печени (MELD-Na) [7, 18, 20], что может быть связано с ограниченным объемом выборки и исходной тяжестью цирроза у включенных пациентов. Тем не менее, метод остается перспективным, учитывая его влияние не только на уровень тромбоцитов, но и на потенциальное улучшение портальной гемодинамики [18].

Таким образом, выбор метода коррекции тромбоцитопении должен основываться на индивидуальных особенностях пациента. Агонисты ТПО целесообразно применять при подготовке к плановым вмешательствам, тогда как ЧЭАС может рассматриваться как метод выбора у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией, требующих длительной коррекции, несмотря на потенциальные

риски осложнений. Дальнейшие исследования с большей выборкой и более длительным периодом наблюдения помогут уточнить оптимальные показания для каждого из методов.

Заключение

Проведение частичной эмболизации артерий селезенки является методом выбора у пациентов с критически низким уровнем тромбоцитов и приводит к стойкому повышению уровня тромбоцитов на протяжении года. Даже с учетом риска осложнений частичной эмболизации артерий селезенки, которые развились у 13 пациентов (41,9%) после вмешательства, не отмечено статистически значимого роста летальности или снижения длительности компенсации.

Выводы

1. Применение агонистов тромбопоэтина показало достижение целевого уровня тромбоцитов ($>50 \times 10^9/\text{л}$) у 78,57% пациентов. Однако сред-

няя длительность компенсации составила всего 6 недель, что делает этот метод менее эффективным для долгосрочной коррекции тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью.

2. Частичная эмболизация артерий селезенки обеспечила достижение нормального уровня тромбоцитов у 100% пациентов уже через 1 месяц, с дальнейшим ростом до $110 \pm 17,37 \times 10^9/\text{л}$ к 12-й неделе. Средняя длительность компенсации составила $50,35 \pm 9,12$ недели. Осложнения наблюдались у 41,9% пациентов, однако летальность составила 3,22%, что не свидетельствует о значимом повышении риска смерти пациента.

3. Агонисты тромбопоэтина показаны преимущественно для краткосрочной подготовки к плановым инвазивным вмешательствам, тогда как частичную эмболизацию артерий селезенки следует рассматривать как метод стойкой коррекции тромбоцитопении, особенно у пациентов с гиперспленизмом и выраженной портальной гипертензией.

Список литературы/References

1. Cai M, Huang W, Lin C, Li Z, Qian J, Huang M, et al. Partial splenic embolization for thrombocytopenia in liver cirrhosis: predictive factors for platelet increment and risk factors for major complications. *Eur Radiol.* 2016;26(2):370–380. PMID: 26002134 <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3839-4>
2. Alsayegh F, Alfadhli A, Algharabally A, Almattooq M, Alshameri S, Altarrah M, et al. Literature review and experts opinion for managing thrombocytopenia in chronic liver disease. *J Appl Hematol.* 2025;16(1):10–16. https://doi.org/10.4103/joah.joah_111_24
3. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med.* 2016;8:39–50. PMID: 27186144 <https://doi.org/10.2147/HMER.S74612>
4. Harker LA, Roskos LK, Marzec UM, Carter RA, Cherry JK, Sundell B, et al. Effects of megakaryocyte growth and development factor on platelet production, platelet life span, and platelet function in healthy human volunteers. *Blood.* 2000;95(8):2514–2522.
5. Maan R, de Knecht RJ, Veldt BJ. Management of thrombocytopenia in chronic liver disease: focus on pharmacotherapeutic strategies. *Drugs.* 2015;75(17):1981–1992. PMID: 26501978 <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0480-0>
6. Song J. The Ashwell-Morell receptor and regulation of thrombopoietin expression. *Clin Exp Thromb Hemost.* 2015;2(1):1–3. <https://doi.org/10.14345/ceth.15001>
7. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int.* 2017;37(6):778–793. PMID: 27860293 <https://doi.org/10.1111/liv.13317>
8. Man Shrestha S. Splenomegaly and hypersplenism in hepatic vena cava syndrome. *Hepatol Forum.* 2021;2(2):69–75. PMID: 35783897 <https://doi.org/10.14744/hf.2021.2021.0008>
9. Kim AR, Sankaran VG. Thrombopoietin: tickling the HSC's fancy. *EMBO Mol Med.* 2018;10(1):10–12. PMID: 29191946 <https://doi.org/10.15252/emmm.201708450>
10. Liu ZR, Zhang YM, Cui ZL, Tong W. Effects of thrombopoietin pre-treatment on peri-liver transplantation thrombocytopenia in a mouse model of cirrhosis with hypersplenism. *World J Gastrointest Surg.* 2023;15(10):2115–2122. PMID: 37969704 <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i10.2115>
11. Qureshi K, Patel S, Meillier A. The use of thrombopoietin receptor agonists for correction of thrombocytopenia prior to elective procedures in chronic liver diseases: review of current evidence. *Int J Hepatol.* 2016;2016:1802932. PMID: 27800187 <https://doi.org/10.1155/2016/1802932>
12. Saab S, Bernstein D, Hassanein T, Kugelman M, Kwo P. Treatment options for thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing a scheduled procedure. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(6):503–511. PMID: 32195771 <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001338>
13. N'Kontchou G, Seror O, Bourcier V, Mohand D, Ajavon Y, Castera L, et al. Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy, tolerance and long-term outcome in 32 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(2):179–84. PMID: 15674095 <https://doi.org/10.1097/00042737-200502000-00008>
14. Wu Y, Li H, Zhang T, Bai Z, Xu X, Levi Sandri GB, et al. Splanchnic vein thrombosis in liver cirrhosis after splenectomy or splenic artery embolization: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2021;38(4):1904–1930. PMID: 33687650 <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01652-7>
15. Bazebozo JA, Tshilolo LM, Mbongo CL, Bilbao JI. Partial splenic embolization in a child with sickle cell disease and hypersplenism. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(11):1738–1739. PMID: 27926404 <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.06.026>
16. Kanters TA, Raaijmakers CPAM, Lohle PNM, de Vries J, Hakkaart-van Roijen L; SPLENIQ study group. Cost effectiveness of splenic artery embolization versus splenectomy after trauma in the Netherlands. *J Vasc Interv Radiol.* 2022;33(4):392–398.e4. PMID: 34920120 <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2021.12.011>
17. Шабунин А.В., Бедин В.В., Дроздов П.А., Левина О.Н., Цуркан В.А., Журавель О.С. Обоснование необходимости симультанного применения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и частичной эмболизации селезенки у больных портальной гипертензией на фоне цирроза печени. *Анналы хирургической гепатологии = Annals of HPB Surgery.* 2022;27(2):13–19. Shabunin AV, Bedin VV, Drozdov PA, Levina ON, Tsurkan VA, Zhuravel OS. Justification for the necessity of simultaneously performing transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement and partial splenic embolization in patients with portal hypertension in the setting of liver cirrhosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2022;27(2):13–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-13-19>
18. Liang QS, Xie JG, Yu C, Feng Z, Ma J, Zhang Y, et al. Splenectomy improves liver fibrosis via tumor necrosis factor superfamily 14 (LIGHT) through the JNK/TGF- β 1 signaling pathway. *Exp Mol Med.* 2021;53(3):393–406. PMID: 33654222 <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00574-2>
19. Lee M. Is partial splenic embolization a good option to prevent cirrhotic complications in the long term? *J Korean Med Sci.* 2019;34(30):e209. PMID: 31373187 <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e209>
20. Huang Y, Ren D, Gao F, Ding Y, Cheng H, Huang X, et al. An updated meta-analysis of partial splenic embolization versus splenectomy in the treatment of hypersplenism due to cirrhosis. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2022;31(5):664–675. PMID: 34106805 <https://doi.org/10.1080/13645706.2021.1933535>
21. Wan P, Zhang KQ, Zhang Y, Bai AP. Clinical efficacy of partial splenic arterial embolization in treatment of hypersplenism in patients with HBV-related cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020;28(3):273–275. PMID: 32306663 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20200229-00077>

Информация об авторах

Алексей Васильевич Шабунин	академик РАН, проф., д-р мед. наук, директор ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ; заведующий кафедрой хирургии, трансплантологии и прикладной онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0002-4230-8033 20% – проверка критически важного интеллектуального содержания и обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи
Зураб Антонович Багателя	проф., д-р мед. наук, первый заместитель директора ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0001-5699-3695 15% – проверка критически важного интеллектуального содержания и обоснование рукописи
Чавдар Савович Павлов	проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой терапии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0000-0001-5031-9798 15% – проверка критически важного интеллектуального содержания и обоснование рукописи
Павел Алексеевич Дроздов	д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0001-8016-1610 , drozdovpa@botkinmoscow.ru 10% – проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи
Оксана Николаевна Левина	канд. мед. наук, заведующий отделением гепатопанкреатогастроэнтерологии ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0002-5814-4504 10% – разработка концепции и дизайна исследования
Светлана Владимировна Осипова	врач-гастроэнтеролог отделения гепатопанкреатогастроэнтерологии ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ 5% – разработка концепции и дизайна исследования
Владимир Андреевич Цуркан	врач-рентгенолог отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0001-5176-9061 5% – сбор, анализ и интерпретация данных
Сергей Андреевич Астапович	канд. мед. наук, врач отделения трансплантации органов и тканей человека ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0001-7774-1892 5% – сбор, статистическая обработка и анализ данных
Эльза Анатольевна Лиджиева	врач-хирург отделения трансплантации органов и тканей человека ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0003-1120-5450 5% – сбор, статистическая обработка и анализ данных
Георгий Сергеевич Михайлянц	д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии, трансплантологии и прикладной онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0002-8726-824X 5% – сбор данных
Дмитрий Валентинович Матвеев	д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии, трансплантологии и прикладной онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0003-2990-2035 5% – сбор данных

Information about the authors

Aleksey V. Shabunin	Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Director of Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin; Head of the Department of Surgery, Transplantology and Applied Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, https://orcid.org/0000-0002-4230-8033 20%, review of key intellectual content, and rationale for the manuscript, its final approval for publication
Zurab A. Bagateliya	Prof., Dr. Sci. (Med.), Prime Deputy Director, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0001-5699-3695 15%, review of key intellectual content, and rationale for the manuscript
Chavdar S. Pavlov	Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy, First Moscow State Medical University named after Sechenov (Sechenov University), https://orcid.org/0000-0001-5031-9798 15%, review of key intellectual content, and rationale for the manuscript
Pavel A. Drozdov	Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0001-8016-1610 , drozdovpa@botkinmoscow.ru 10%, review of key intellectual content of the manuscript
Oksana N. Levina	Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatopancreatogastroenterology Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0002-5814-4504 10%, development of the study concept and design
Svetlana V. Osipova	Gastroenterologist, Hepatopancreatogastroenterology Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin 5%, development of the study concept and design
Vladimir A. Tsurkan	Radiologist, Diagnostic and Interventional Radiology Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0001-5176-9061 5%, data collection, analysis and interpretation
Sergey A. Astapovich	Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Human Organ and Tissue Transplantation, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0001-7774-1892 5%, data collection, statistical processing and analysis
Elza A. Lidzhieva	Surgeon, Department of Human Organ and Tissue Transplantation, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0003-1120-5450 5%, data collection, statistical processing and analysis
Georgiy S. Mikhaylyants	Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery, Transplantology and Applied Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, https://orcid.org/0000-0002-8726-824X 5%, data collection
Dmitriy V. Matveev	Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery, Transplantology and Applied Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, https://orcid.org/0000-0003-2990-2035 5%, data collection

Статья поступила в редакцию 22.07.2025;
одобрена после рецензирования 13.08.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on July 22, 2025;
approved after reviewing on August 13, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025

Патология пересаженной печени в отдаленные сроки после трансплантации: анализ реальной клинической практики

С.Э. Восканян¹, В.Е. Сюткин^{1,2}, А.И. Сушков¹, С.В. Лищук¹, Е.А. Дубова¹, В.С. Рудаков¹,
А.С. Лукьянчикова^{✉1}, Е.А. Ионова¹, А.Н. Башков¹, Е.И. Маткевич¹

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, 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: Анна Сергеевна Лукьянчикова, врач-хирург операционного блока № 1 операционного отделения ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, anlukyanchikova@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Болезни трансплантата в отдаленном периоде могут протекать латентно или проявляться его поздней дисфункцией.

Цель. Оценить характер патологических изменений трансплантата у реципиентов печени в отдаленном периоде в зависимости от степени выраженности его дисфункции.

Материал и методы. Изучены результаты гистологического исследования печени, проведенного не ранее чем через год после трансплантации 168 реципиентам. Медиана наблюдения составила 57,8 (26,3;94,9) месяца. Дисфункцию трансплантата определяли как явную при увеличении аланиновой трансферазы, аспарагиновой трансферазы или щелочной фосфатазы более 1,5 верхней границы нормы ($n=73$). Пограничной дисфункцией считалось увеличение хотя бы одного из показателей более 1, но менее 1,5 верхней границы нормы, или увеличение гамма-глутамил трансферазы $>1,5$ верхней границы нормы ($n=37$). У 58 реципиентов дисфункция трансплантата отсутствовала.

Результаты. В подгруппе реципиентов без дисфункции трансплантата отмечалось незначительное увеличение индекса массы тела (ИМТ) ($+1,1 \text{ кг/м}^2$) по сравнению с ИМТ при трансплантации. У реципиентов с пограничной дисфункцией трансплантата ИМТ был ниже ($25,4 \text{ кг/м}^2$) явной ($23,7 \text{ кг/м}^2$), чем в подгруппе реципиентов без дисфункции трансплантата ($26,8 \text{ кг/м}^2$; $p=0,015$). Клинические признаки дисфункции трансплантата на момент обследования отсутствовали у 34,5% реципиентов, при этом только у 22,4% из них не выявлялось серьезных отклонений при гистологическом исследовании. У остальных реципиентов с нормальными значениями печеночных проб имел место хронический гепатит (19%), жировая болезнь (31%) или внутридольковый фиброз (25,9%), а в одном случае – цирроз трансплантата. Фиброз трансплантата наблюдался у 60,3% реципиентов без дисфункции трансплантата. Выраженный фиброз (LAF >2) был выявлен в 31%, а значимый фиброз портальных трактов (METAVIR >1) – у 20,7% реципиентов без признаков дисфункции трансплантата. В подгруппе реципиентов с явной дисфункцией трансплантата дуктопении была единственной патологической находкой у 11,1% реципиентов. Более двух третей случаев жировой болезни и внутрипеченочного фиброза не проявляются клинически значимыми отклонениями функциональных печеночных проб. Гистологическое исследование позволило уточнить причину явной дисфункции трансплантата в 69,4% случаев.

Выводы. Проведение «протокольных» биопсий у реципиентов печени в отдаленном периоде позволяет выявить патологические изменения различной степени тяжести; уточнить активность гепатита, стадию фиброза, причину дисфункции трансплантата, выявить рецидив аутоиммунной болезни.

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

Для цитирования: Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Лищук С.В., Дубова Е.А., Рудаков В.С. и др. Патология пересаженной печени в отдаленные сроки после трансплантации: анализ реальной клинической практики. *Трансплантология*. 2026;18(1):32–49. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-32-49>

© Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Лищук С.В., Дубова Е.А., Рудаков В.С., Лукьянчикова А.С., Ионова Е.А., Башков А.Н., Маткевич Е.И., 2026

Transplanted liver pathology in the late post-transplant period: analysis of real clinical practice

S.E. Voskanyan¹, V.E. Syutkin^{1,2}, A.I. Sushkov¹, S.V. Lishchuk¹, E.A. Dubova¹, V.S. Rudakov¹,
A.S. Lukianchikova^{✉1}, E.A. Ionova¹, A.N. Bashkov¹, E.I. Matkevich¹

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

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

✉Corresponding author: Anna S. Lukianchikova, Surgeon, Operating Block No. 1 of the Operating Department,
State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
anlukianchikova@yandex.ru

Abstract

Background. Late post-transplant diseases can be latent or present as late graft dysfunction.

The objective was to assess the nature of pathological changes in liver transplant recipients in the long-term based on the severity of graft dysfunction.

Material and methods. The results of a histological examination of the liver performed no earlier than one year after transplantation in 168 recipients were studied. The median follow-up was 57.8 (26.3; 94.9) months. Graft dysfunction was defined as overt if alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), or alkaline phosphatase (ALP) increased to more than 1.5 times the upper limit of normal ($n=73$). Borderline dysfunction was defined as an increase in at least one of these parameters to more than 1 but less than 1.5 times the upper limit of normal, or an increase in gamma-glutamyl transferase (GGT) to more than 1.5 times the upper limit of normal ($n=37$). Graft dysfunction was absent in 58 recipients.

Results. In the subgroup of recipients without graft dysfunction, a slight increase in body mass index (BMI) ($+1.1 \text{ kg/m}^2$) was noted compared to BMI at transplantation. Recipients with the borderline graft dysfunction had a lower BMI (25.4 kg/m^2), and those with the overt dysfunction had an even lower BMI (23.7 kg/m^2), than the subgroup without graft dysfunction (26.8 kg/m^2 ; $p=0.015$). Clinical signs of the graft dysfunction were absent in 34.5% of recipients at the time of examination; however, only 22.4% of these recipients showed no significant abnormalities on histological examination. Among the remaining recipients with normal liver tests, there was evidence of chronic hepatitis (19%), fatty liver disease (31%), or intralobular fibrosis (25.9%), and in one case, graft cirrhosis. Graft fibrosis was observed in 60.3% of recipients without graft dysfunction. Marked fibrosis (classified by the Liver Allograft Fibrosis (LAF) scoring system as $\text{LAF} > 2$) was detected in 31%, and significant portal tract fibrosis (assessed as the meta-analysis of histological data in viral hepatitis (METAVIR) score > 2) was found in 20.7% of recipients without signs of graft dysfunction. In the subgroup of recipients with overt graft dysfunction, ductopenia was the only pathological finding in 11.1% of recipients. More than two-thirds of cases of fatty liver disease and intrahepatic fibrosis do not manifest with clinically significant abnormalities in functional liver tests. Histological examination allowed for the clarification of the cause of overt graft dysfunction in 69.4% of cases.

Conclusion. Protocol biopsies in long-term liver transplant recipients enable the detection of pathological changes of varying severity, as well as the assessment of hepatitis activity, fibrosis stage, and the cause of graft dysfunction, and the identification of autoimmune disease recurrence.

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

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was conducted as a part of the Research Project “Identification and management of factors determining the long-term outcomes of liver transplantation in adult patients” (USIRS R&D: 124032000128-9), which is funded by the Federal Medical Biological Agency

For citation: Voskanyan SE, Syutkin VE, Sushkov AI, Lishchuk SV, Dubova EA, Rudakov VS, et al. Transplanted liver pathology in the late post-transplant period: analysis of real clinical practice. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):32–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-32-49>

АБП – алкогольная болезнь печени
АИГ – аутоиммунный гепатит
АИЗП – аутоиммунные заболевания печени
АЛТ – аланиновая трансфераза
АСТ – аспарагиновая трансфераза

ВГН – верхняя граница нормы
ВФ – внутридольковый фиброз
ГГТ – гамма-глутамил трансфераза
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДТ – дисфункция трансплантата
ЖБП – жировая болезнь печени
ЖБТ – жировая болезнь трансплантата
ЖП – желчные протоки
ЖРД – живой родственный донор
ЗФ – значительный фиброз
ИК – ингибитор кальциневрина
ИМТ – индекс массы тела
ИПГ – идиопатический посттрансплантационный гепатит
ОКО – острое клеточное отторжение
ОПТП – отдаленный посттрансплантационный период
ПБХ – первичный билиарный холангит
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПТ – портальные тракты
ПТЛЗ – посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
ПФ – портальный фиброз

ТАК – такролимус
ТП – трансплантация печени
УН – условная норма
ФПП – функциональная печеночная проба
ХГ – хронический гепатит
ЦИК – циклоспорин
ЦП – цирроз печени
ЦТ – цирроз трансплантата
ЩФ – щелочная фосфатаза
HBV – вирусный гепатит В
HCV – вирусный гепатит С
NAFLD – неалкогольная ЖБП (Non-Alcoholic fatty liver disease)
NAS – шкала активности неалкогольной ЖБП (NAFLD Activity Score)
RAI – степень острого клеточного отторжения (Rejection Activity Index)

Введение

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными стадиями диффузных заболеваний печени и фульминантной печеночной недостаточностью. Совершенствование хирургических техник, иммуносупрессивной и противовирусной терапии привело к значительному увеличению выживаемости трансплантатов и реципиентов [1, 2]. Вместе с тем риск умереть в возрасте моложе 75 лет среди реципиентов трансплантированной печени, переживших первый год после трансплантации, в 5,8 раза выше, чем в общей человеческой популяции [3]. Смертность в отдаленном посттрансплантационном периоде (ОПТП) может быть связана как с патологией трансплантата, так и внепеченочными причинами.

Болезни трансплантата в ОПТП могут протекать латентно или проявляться эпизодами так называемой поздней дисфункции трансплантата, то есть отклонением от референсных значений функциональных печеночных проб (ФПП). В основе дисфункции трансплантата (ДТ) лежат типические патологические процессы (стеатогепатит, хронический гепатит, исчезновение желчных протоков вследствие иммунного или ишемического повреждения, фиброз), приводящие к необратимому повреждению и утрате функции трансплантата.

Целью настоящего исследования является оценка характера патологических изменений в трансплантате у реципиентов печени в отдаленном посттрансплантационном периоде в зависимости от наличия и степени выраженности дисфункции трансплантата.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое срезовое исследование. Изучены результаты гистологического исследования печени у 168 реципиентов в ОПТП, то есть проведенных не ранее чем через 12 месяцев после ТП.

Биопсию трансплантата выполняли под ультразвуковым контролем с помощью автоматической системы Bard Magnum (BD BARD, США) иглой 16G. При каждой процедуре получали два образца ткани печени. Приемлемыми для анализа считались биоптаты печени, содержащие не менее 5 портальных трактов (ПТ), длиной не менее 10 мм. В 6 случаях исследуемый образец ткани печени содержал 5–7 структур ПТ, при длине 7–8 мм. Эти образцы включены в исследование после экспертного заключения патолога (Е.А.Д.) о возможности их полноценного описания. Таким образом, для анализа были признаны пригодными 168 образцов ткани печени, изменения в которых были сопоставлены с клиническими и лабораторными данными. При этом 15 образцов содержали 5–6 ПТ; 43 образца – 7–9 ПТ; остальные 110 образцов содержали 10 и более ПТ. Медианная длина ($Q_1; Q_3$) оцененных фрагментов ткани печени составила 15 (12;17) мм. В 160 случаях анализировали результаты образцов, полученных при пункционной биопсии печени. В 4 случаях анализировали аутопсийный материал; в 4 – вырезку из удаленных при ре-ТП печеночных трансплантатов (эксплантов).

Поскольку нормальные результаты ФПП не гарантируют отсутствия повреждений трансплантата [4], гистологическое исследование было включено в перечень рутинных процедур при обследовании на отдаленных сроках вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений ДТ.

Медиана наблюдения ($Q_1; Q_3$) реципиентов до проведения гистологического исследования ткани печени составила 57,8 (26,3;94,9) мес.

Поскольку референсные значения активности ФПП отличаются между мужчинами и женщинами, они были стандартизированы по верхней границе нормы (ВГН). Дисфункцию трансплантата мы определяли как явную при увеличении активности хотя бы одного фермента (аланиновой трансферазы (АЛТ), аспарагиновой трансферазы (АСТ) или щелочной фосфатазы (ЩФ)) более 1,5 ВГН на момент проведения гистологического исследования ткани печени. Пограничной ДТ мы считали увеличение активности хотя бы одного из трех упомянутых выше ферментов более ВГН, но менее чем 1,5 ВГН, или увеличение активности гамма-глутамил трансферазы (ГГТ) более 1,5 ВГН. Тип ДТ был определен у реципиентов с явной ДТ как цитолитический (при увеличении активности АЛТ и (или) АСТ при нормальной активности ЩФ); холестатический (при увеличении активности ЩФ при нормальной активности АЛТ и АСТ) или смешанный (увеличение активности двух или всех трех ферментов).

Сведения о ряде лабораторных показателей были доступны не для всей группы реципиентов. Так, информация о липидном спектре и (или) получаемой пациентом гиполипидемической терапии имела место для 116 реципиентов. Дислипидемию мы определяли как содержание триглицеридов $>1,7$ г/л и (или) холестерина липопротеинов низкой плотности $>2,6$ г/л и (или) прием липидснижающей терапии.

Степень активности гепатита и стадию фиброза трансплантата оценивали по шкале METAVIR [5]. Отдельно оценивали выраженность фиброза портальных трактов, фиброза синусоидов и фиброза вокруг центральных вен (от 0 до 3 баллов). На основании этих оценок рассчитывали суммарный показатель фиброза трансплантата (LAF 0–9 баллов) [6]. Степень острого клеточного отторжения (Rejection Activity Index – RAI) оценивали согласно критериям группы Banff [7]. При анализе применяли две градации, характеризующие число желчных протоков (ЖП): уменьшение числа ЖП (ЖП выявляли в 50–80% ПТ) и дуктопения (ЖП выявлены в менее чем 50% ПТ). Если при гистологическом исследовании ткани печени стеатоз гепатоцитов составлял более 5%, выполняли оценку индекса тяжести стеатогепатита (NAFLD Activity Score – NAS) с отдельной оценкой тяжести стеатоза (0–3), внутридолькового воспаления (0–3), баллонной

дистрофии гепатоцитов (0–2). Суммарная оценка активности стеатогепатита таким образом составляла 0–8 баллов [8]. Оценку фиброза (0–4) у больных со стеатозом проводили отдельно от оценки активности. Стадия 1 подразумевала перисинусоидальный или портальный фиброз (1a: легкий (деликатный) фиброз третьей зоны ацинусов); 1b: умеренный (плотный) фиброз третьей зоны; 1c: только портальный фиброз). Стадия 2 – перисинусоидальный и портальный/перипортальный фиброз. Стадия 3 – септальный или мостовидный фиброз. Стадия 4 – цирроз [8].

Результаты количественных переменных представлены в виде медианы и квартилей. Значимость различий между сравниваемыми величинами определяли на основании U-теста Манна–Уитни (Mann–Whitney) – для количественных и порядковых переменных, двусторонний точный критерий Фишера – для сравнения пропорций. Для сравнения независимых групп по количественным признакам применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису (Kruskal–Wallis). Различия считались статистически значимыми, если значение p было менее 0,05. Статистическую обработку выполняли с использованием программного пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

1. Общая и клиническая характеристика реципиентов

ДТ не была выявлена у 58 реципиентов из 168. Явная ДТ была зарегистрирована у 73 реципиентов, пограничная – у 37 реципиентов. Явная ДТ носила цитолитический характер в 4 случаях, холестатический – в 27 случаях, смешанный – в 42 случаях.

Демографические показатели и клинические признаки, выявленные у реципиентов на момент обследования, представлены в табл. 1.

Большинство демографических и клинических характеристик реципиентов без ДТ с пограничной и явной ДТ были сопоставимы. Исключения составляли несколько параметров: реципиенты с явной ДТ чаще, чем реципиенты без ДТ, получили орган от живого родственного донора (ЖРД), их доноры были более молодыми. Эти различия могут быть связаны с существенно большей частотой билиарных осложнений, в том числе анатомических стриктур, после родственных трансплантаций. Очевидно, что частота билиарных стриктур в подгруппах реципиентов с ДТ

Таблица 1. Общая и клиническая характеристика реципиентов в зависимости от наличия и выраженности дисфункции трансплантата

Table 1. General and clinical characteristics of recipients as related to the presence and severity of graft dysfunction

Признак	Без ДТ, n=58	Пограничная ДТ, n=37	Явная ДТ, n=73	Всего, n=168
Пол реципиента, n(%)	24 (41,4%)	12 (32,4%)	34 (46,6%)	70 (41,7%)
Возраст при ТП, Ме (Q ₁ ;Q ₃), годы	46,0 (39,6;54,2)	50,0 (41,1;56,8)	47,3 (37,1;55,3)	47,3 (38,5;55,8)
ИМТ при ТП, Ме (Q ₁ ;Q ₃), кг/м ²	25,6 (23,6;28,4)	23,8 (21,0;27,5)	24,5 (21,0;27,5)	24,7 (21,4;27,9)
Возраст на момент обследования, Ме (Q ₁ ;Q ₃), годы	54,0 (44,3;59,4)	56,8 (46,6;62,9)	51,2 (42,0;58,5)	53,3 (43,4;60,0)
Донорский орган (ЖРД), n (%)	33 (56,9%)†	22 (59,5%)	64 (87,7%)†	119 (70,8%)
Мужской пол донора, n (%)	26 (44,8%)	22 (59,5%)	38 (52,1%)	86 (51,2%)
Возраст донора, Ме (Q ₁ ;Q ₃), годы	41 (32;48)*	38 (27;46)	34 (27;44)*	36,5 (29;47)
Порядок операции (первичная трансплантация, п/ретрансплантация, п)	55/3	37/0	70/3	162/6
– Вирусные ЦП, n (%)	35 (60,3%)	20 (54,1%)	33 (45,2%)	88 (52,4%)
– АИЗП, n (%)	7 (12,1%)*	10 (27,0%)	23 (31,5%)*	40 (23,8%)
– Алкогольные, п/метаболические ЦП, n (%)	3/2 (8,6%)	2/1 (8,1%)	3/3 (8,2%)	8/6(8,3%)
– ЦП неуточненной этиологии и иное, n (%)	11 (19,0%)	4 (10,8%)	11 (15,1%)	26 (15,5%)
ГЦР на момент ТП, n (%)	9 (15,5%)	3 (8,1%)	16 (21,9%)	28 (16,7%)
Сроки обследования после ТП, Ме (Q ₁ ;Q ₃), мес.	59,3 (30,6; 100,6)	61,6 (26,2;97,3)	54,8 (24,0;89,6)	57,8 (26,3;94,9)
Артериальная гипертензия, n(%)	25 (43,1%)	20 (54,1%)	24 (32,9%)	69 (41,1%)
Сахарный диабет до ТП, n (%)	11 (19,0%)	3 (8,1%)	13 (17,8%)	27 (16,1%)
Сахарный диабет после ТП, n (%)	17 (29,3%)	5 (13,5%)	17 (23,3%)	39 (23,2%)
ИМТ при обследовании, Ме (Q ₁ ;Q ₃), кг/м ²	26,8 (23,5; 29,4)#	25,4 (21,2; 28,3)	23,7 (19,8;28,3)#	25,7 (21,0;28,7)
Изменение ИМТ за время наблюдения, Ме (Q ₁ ;Q ₃), кг/м ²	1,11 (-0,74;3,16)#	0,76 (-0,40;3,31)*	-0,14 (-2,47;1,75)*#	0,37 (-1,61;2,58)
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²), n(%)	14 (24,1%)	8 (21,6%)	11 (15,1%)	33 (19,7%)
Дислипидемия, n (%)	36 из 44 (81,8%)	25 из 31 (80,6%)	33 из 41 (80,5%)	94 из 116 (81,0%)
ГКС при обследовании, n (%)	6 (10,3%)	8 (21,6%)	15 (20,5%)	29 (17,3%)
ИК при обследовании: ТАК, п/ЦИК, п/нет, п	53/2/3	32/1/4	62/4/7	147/7/14
Эверолимус при обследовании, n (%)	10 (17,2%)	6 (16,2%)	16 (21,9%)	32 (19,0%)
Сосудистые осложнения, n (%)	3 (5,2%)	1 (2,7%)	7 (9,6%)	11 (6,6%)
Билиарные стриктуры, n (%)	10 (17,2%)†	4 (10,8%)†	40 (54,8%)†	54 (32,1%)
Текущие, n (%)	0 †	1 (2,7%)	21 (28,8%)†	22 (13,1%)
Леченные, n (%)	10 (17,2%)	3 (8,1%)	19 (26,0%)	32 (19,0%)
Репликация HBV, п/HCV при обследовании, п	1/0	1/1	4/0	6/1

Примечания: АИЗП – аутоиммунные заболевания печени, ГКС – глюкокортикостероиды, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, ДТ – дисфункция трансплантата, ЖРД – живой родственный донор, ИК – ингибиторы кальциневрина, ИМТ – индекс массы тела, ТАК – такролимус, ТП – трансплантация печени, ЦИК – циклоспорин, ЦП – цирроз печени, HBV – вирусный гепатит В, HCV – вирусный гепатит С * p<0,05; # p<0,005; †p≤0,0001. Сведения о ряде лабораторных показателей были доступны не для всей группы реципиентов

была выше, чем в подгруппе реципиентов без ДТ, поскольку в значительном числе случаев ДТ и обуславливалась развитием билиарных стриктур.

Более интересными представляются две выявленных тенденции: 1) у реципиентов с явной ДТ аутоиммунные заболевания печени чаще являлись причиной ТП (31,5%), чем у реципиентов с пограничной ДТ (27%) и чем у реципиентов без ДТ (12,1%). Для тренда $\chi^2=7,76$; df=2; p=0,02; статистика попарных сравнений в табл. 1; 2) ИМТ

при ТП был сопоставим в подгруппах реципиентов с ДТ и без ДТ. На момент обследования реципиенты без ДТ имели нормальный ИМТ 26,8 кг/м², причем в среднем отмечалось его увеличение по отношению к ИМТ при ТП (+1,1 кг/м²). У реципиентов с пограничной ДТ величина ИМТ при обследовании была ниже (25,4 кг/м²), а его увеличение по отношению к ИМТ при ТП (+0,76 кг/м²) было меньше, чем в подгруппе реципиентов без ДТ. Наконец, в подгруппе реципиентов с

явной ДТ величина ИМТ при обследовании была еще ниже (23,7 кг/м²), чем в двух других подгруппах; также было отмечено снижение ИМТ по отношению к ИМТ при ТП (-0,14 кг/м²). Для ИМТ Kruskal-Wallis $p=0,015$, для прироста ИМТ Kruskal-Wallis $p=0,008$; статистика попарных сравнений представлена в табл. 1.

II. Сравнение патологии трансплантата у больных с дисфункцией трансплантата и без нее

Сравнительные частоты патологических изменений у реципиентов печени в зависимости от наличия и выраженности ДТ на момент обследования представлены в табл. 2.

Значительная часть явных ДТ была связана с билиарными осложнениями, которые наблюдались на момент обследования у 21 больного (28,8%) с ДТ из 73. При этом ни в одном случае из 58 наблюдений реципиентов без признаков ДТ не наблюдали билиарных осложнений на момент обследования. Этим можно объяснить различия между группами реципиентов с явной ДТ и отсутствием признаков ДТ в отношении частоты выявления признаков внутрипроточкового холестаза, активного гепатита (оценка GRADE по METAVIR), портального фиброза (оценка STAGE по METAVIR), и частично – в частоте обнаружения дуктопении.

Таблица 2. Частоты патологических изменений у реципиентов печени в зависимости от наличия и выраженности дисфункции трансплантата на момент обследования

Table 2. Incidence of pathological changes in liver recipients depending on the presence and severity of graft dysfunction at the time of investigation

Признак	Без ДТ, n=58	Пограничная ДТ, n=37	Явная ДТ, n=73	Всего, n=168
Нарушение долькового строения печени, n (%)	1 (1,7)*	1 (2,7)	9 (12,3)*	11 (6,5)
Жировой гепатоз >5%, n (%)	21 (36,2)*	12 (32,4)	16 (21,9)*	49 (29,2%)
Баллонная дистрофия гепатоцитов, n (%)	14 (24,1)*	6 (16,2)	23 (31,5)*	43 (25,6)
Единичные гепатоциты, n (%)	12 (20,7)	5 (13,5)	19 (26)	36 (21,4)
Множественные фокусы, n (%)	2 (3,4)	1 (2,7)	2 (2,7)	5 (3,0)
Распространенная, n (%)	—	—	2 (2,7)	2 (1,2)
Исчезновение ЖП (50%<ПТ<80%), n (%)	18 (31,0)‡	15 (40,5)	37 (50,7)‡	70 (41,7)
Дуктопения (<50%), n (%)	0‡#	6 (16,2)#	21 (28,8)†	27 (16,1)
Перистая дегенерация гепатоцитов, n (%)	27 (46,6)*	23 (62,2)*	43 (58,9)*	93 (55,4)
Пролиферация ЖП, n (%)	40 (70,0)*	26 (70,3)*	52 (71,2)*	118 (70,3)
Каналикулярный холестаз, n (%)	0#	1 (2,7)‡	14 (19,2)‡#	15 (8,9)
Внутриклеточный холестаз, n (%)	45 (77,6)*	26 (70,3)*	53 (72,6)*	124 (73,8)
Активность (METAVIR), n (%)	18 (31,0)#	14 (37,8)‡	45 (61,6)‡#	77 (45,8)
A1, n (%)	17 (29,3)*	12 (32,4)*	31 (42,5)*	60 (35,7)
A2, n (%)	1 (1,7) ‡	2 (5,4)	10 (13,7)‡	13 (7,7)
A3, n (%)	0*	0*	4 (5,5)*	4 (2,4)
A2+A3, n (%)	1 (1,7)‡	2 (5,4)	14 (19,2)‡	17 (10,1)
Очаговые некрозы гепатоцитов, n (%)	6 (10,3)*	2 (5,4)‡	16 (21,9)*‡	24 (14,3)
Межуточный гепатит, n (%)	1 (1,7)‡	0	10 (13,7)‡	11 (6,5)
Мостовидные некрозы, n (%)	0*	0	2 (2,7)*	2 (1,2)
Тельца Маллори, n (%)	0*	0	2 (2,7)*	2 (1,2)
Апоптотические тельца, n (%)	0*	1 (2,7)	3 (4,1)*	4 (2,4)
ОКО (RAI>3), n (%)	3 (5,2)*‡	7 (18,9)‡	12 (16,4)*	22 (13,1)
Фиброз трансплантата (LAF>1), n (%)	35 (60,3)*	18 (48,6)*	54 (74,0)*	107 (63,7)
Фиброз ПТ (METAVIR>1), n (%)	12 (20,7)†	7 (18,9)#	39 (53,4)‡†	58 (34,5)
Синусоидальный фиброз (LAFs>0), n (%)	14 (24,2)*	9 (24,3)*	25 (34,2)*	48 (28,6)
Перицентральный фиброз (LAFI>0), n (%)	33 (56,9)*	17 (45,9)*	33 (45,2)*	83 (49,4)
Условная норма, n (%)	13 (22,4)*‡	7 (18,9%)*	6 (8,3%)‡	26 (15,6)

Примечания: ОКО – острое клеточное отторжение, ЖП – желчные протоки, ПТ – портальные тракты. Попарные сравнения (двусторонний тест Фишера): * $p>0,05$ (NS), ‡ $p<0,05$; # $p<0,005$; † $p<0,0001$

Более интересным является отсутствие значимых различий между группами реципиентов с ДТ и без ДТ в частоте выявления 1) признаков, характеризующих внутрипеченочный, синусоидальный фиброз; 2) признаков, характеризующих нарушение выделения желчи гепатоцитами (внутриклеточные отложения желчных пигментов, перистая дегенерация гепатоцитов, пролиферация ЖП); 3) дистрофических (стеатоз, баллонирование) изменений гепатоцитов. Иными словами, частоты выявления соответствующих признаков при наличии и отсутствии ДТ были сопоставимы. Также не найдено значимых различий в частоте выявления условно нормального гистологического паттерна при пограничной ДТ и в ее отсутствие, что косвенно подтверждает правомерность использованного порога отсечения при выделении явной (клинически значимой) ДТ.

III. Гистологические паттерны патологии трансплантата и «находки» при биопсии трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде

Отдельные патогистологические изменения складываются в «паттерны». Так, например, сочетание жировой и баллонной дистрофии гепатоцитов, долькового воспаления характерно для стеатогепатита. А выраженный фиброз ПТ с их инфильтрацией клетками воспаления, появлением ступенчатых или даже мостовидных некрозов – для хронического гепатита (ХГ). Острое клеточное отторжение (ОКО) характеризуется венозным эндотелиитом, воспалительными повреждениями ЖП и инфильтратом ПТ. Очевидно, что несколько различных патологических процессов в печени могут протекать одновременно. Тем не менее в целях упрощения анализа, понимая и принимая определенную долю условности, нами выделены преобладающие гистологические паттерны патологии трансплантата.

При определении паттернов патологии трансплантата мы ориентировались на наличие и распределение фиброза, степень выраженности воспаления, наличие жировой дистрофии гепатоцитов. Это позволило относительно непротиворечиво разграничить 5 основных паттернов гистологических изменений в трансплантате: 1) условная норма (УН); 2) хронический гепатит/портальный фиброз (ХГ/ПФ); 3) жировая болезнь трансплантата (ЖБТ); 4) лобулярный и синусоидальный (внутридольковый) фиброз (ВФ); 5) значительный фиброз и цирроз трансплантата (ЗФ/ЦТ). Хотим еще раз подчеркнуть, что выделение этих

паттернов носит в значительной степени условный характер, и анализируем их в дальнейшем с соответствующими оговорками. Так, при наличии жирового гепатоза (5% и более) мы предпочитали рассмотреть биоптат в категории ЖБТ, если это не вступало в противоречия с заключением эксперта – патолога, сделанном в условиях реальной клинической практики. Нарушение долькового строения в сочетании с выраженным фиброзом (развитие ЦТ) является финальной стадией прогрессирования большинства протекающих в печени патологических процессов. Определить ведущий из них часто не представляется возможным, может иметь место сочетание нескольких. Это делает выделение ЗФ/ЦТ в самостоятельный паттерн обоснованным. Критерии разграничения паттернов УН и патологии трансплантата представлены в табл. 3.

Преобладающие гистологические паттерны изменений в трансплантате отражают протекающие в трансплантате печени патологические процессы и могут являться фоном, на котором могут быть найдены другие патологические признаки. Многие патологические признаки присутствовали в одном биоптате в различных сочетаниях. Например, поскольку мы изучали патологию ОПТП, такой существенный патологический процесс, как отторжение, обычно сопутствовал (развивался поверх) другого патологического процесса. ОКО было выявлено в 22 случаях. В 18 – легкой степени (RAI 4–5 баллов), в 4 – умеренной степени (RAI 6–7 баллов). Фоновым морфологическим паттерном поражения печени у больных с ОКО в 14 случаях был ХГ, в 4 – ВФ, в 4 – ЖБТ. В двух случаях выраженность фиброза при выявлении ОКО была минимальной, а дистрофические изменения гепатоцитов отсутствовали, и можно предположить, что в отсутствие ОКО эти биоптаты были бы классифицированы в рамках УН. Однако поскольку наличие ОКО по определению не может рассматриваться как гистологическая норма, мы вынуждены были рассматривать его в рамках одного из патологических паттернов. Утрата ЖП обычно сопровождала фиброзу той или иной степени выраженности и далеко не всегда являлась проявлением хронического отторжения.

Облитерирующая артериопатия была выявлена в двух случаях. Важно отметить, что в обоих случаях пациентки перенесли стентирование печеночной артерии. В одном случае имела место утрата функции трансплантата на фоне значительного холестаза, и нами были анализи-

Таблица 3. Гистологические паттерны патологии трансплантата у реципиентов печени в отдаленном посттрансплантационном периоде

Table 3. Histological patterns of graft pathology in liver recipients in the late post-transplant period

Паттерн	Число (%) наблюдений	Характеристика
Условная норма	26 (15,5%)	Отсутствие воспаления и фиброза. Дольковое строение сохранно, стеатоз не превышает 5%, баллонная дистрофия гепатоцитов отсутствует или представлена в единичных клетках. Допустимо минимальное воспаление внутри дольки или в портальном тракте без взлома пограничной пластинки. Допустим незначительный фиброз ПТ (1 балл) или внутريدольковый фиброз (1 балл). Суммарный LAF $\leq$ 1. Все оценки индекса градации и стадирования активности не превышают «1». Отсутствие иных гистологических «находок». RAI $\leq$ 2
Хронический гепатит/портальный фиброз	69 (41%)	Воспалительный инфильтрат, преимущественно в портальных трактах (A>0) в сочетании с фиброзом, преимущественно ПТ. Или фиброз ПТ (F1; LAF-1 или F2–3; LAF любой). Дольковое строение сохранно
Жировая болезнь трансплантата	37 (22%)	Стеатоз 5% и более в сочетании с баллонной дистрофией гепатоцитов; или стеатоз 10% и более при отсутствии иной значимой патологии или в сочетании с фиброзом при сохранном дольковом строении, если экспертами-патологами не указано иное
Внутридольковый фиброз	26 (15,5%)	Перисинусоидальный и перипортальный фиброз выражены существенно, при незначительной выраженности фиброза ПТ; (F0–1, LAF>1), воспаление отсутствует или минимальное (A0); стеатоз 5% и менее
Значительный фиброз/цирроз	9 (5,4%)	Нарушение долькового строения печени, F3–4
Прочие находки	1 (0,6%)	Мальформация дуктальной пластинки – донорская патология

рованы результаты аутопсии. В другом – биопсия проведена на фоне ДТ смешанного типа. Помимо облитерирующей артериопатии патологические изменения были незначительны. Имели место незначительный портальный фиброз (LAF1) и минимальное воспаление ПТ (A1). Утраты ЖП не наблюдали.

Кольцевидный фиброз вокруг ЖП по типу «луковичной шелухи» был обнаружен в 11 биоптатах. У 3 реципиентов, причиной ТП у которых был первичный склерозирующий холангит (ПСХ), изменения были расценены в рамках рецидива этого заболевания в трансплантате. Биопсии трансплантата печени этим пациентам были выполнены на фоне смешанной ДТ с преобладанием холестаза. У 3 других реципиентов (женщин в возрасте 24, 47 и 57 лет) причина ЦТ не была уточнена. Во всех трех случаях кольцевидный фиброз вокруг протоков был выявлен при протоковой биопсии без признаков явной ДТ. Он сочетался с утратой ЖП, не достигавшей степени дуктопении (25–36%) и фиброзом ПТ (F1 у двух реципиентов; F3 – у 1). Эти находки позволили нам предположить, что при плановой биопсии трансплантата нами был выявлен ранний рецидив ПСХ, протекавший латентно, и, что, соответственно, причиной ТП у этих реципиентов являлся ПСХ. Повторный пересмотр гистологических препаратов удаленной при трансплантации собственной печени (экспланта) подтвердил

нашу гипотезу в одном из этих трех случаев. В двух других – этиологической специфики в цирротически измененном экспланте не было выявлено. Еще в 2 случаях (женщины в возрасте 33 и 52 лет) этиологией болезни печени, приведшей к ТП, был первичный билиарный холангит (ПБХ). На момент проведения обследования у этих реципиентов имела место явная ДТ с преобладанием холестаза. Мы предположили наличие перекрестного синдрома ПСХ/ПБХ у этих пациенток на момент ТП и возврат этой болезни на момент обследования. При пересмотре препаратов удаленной печени этих пациентов у одной из них действительно были выявлены признаки ПСХ и ПБХ; в другом случае картина соответствовала ПБХ. Еще в одном случае кольцевидный фиброз был обнаружен при исследовании эксплантата при ретрансплантации печени. К утрате трансплантата привели множественные неанастомотические стриктуры в исходе длительной холодовой ишемии донорского органа. Последние два реципиента из этих 11 перенесли ТП в связи с циррозом вирусной этиологии и альвеококкозом.

Неказеозные гранулемы в ПТ были выявлены у 3 реципиентов, оперированных по поводу ПБХ, с холестатическим паттерном ДТ, что позволило подтвердить возврат ПБХ в трансплантате, и у пациентки с исходным диагнозом вирусного цирроза без признаков ДТ на момент биопсии.

Таким образом, в ряде случаев «протокольная» биопсия печени в ОПТП позволила уточнить этиологию болезни печени, приведшей к трансплантации, или выявить ранний рецидив аутоиммунной болезни трансплантата, протекавшей латентно.

IV. Гистологические паттерны и дисфункция трансплантата

Распределение гистологических паттернов в зависимости от выраженности ДТ представлено в табл. 4.

Таблица 4. Частота гистологических паттернов в зависимости от наличия и выраженности дисфункции трансплантата

Table 4. Frequency of histological patterns in relationship to the presence and severity of graft dysfunction

Гистологический паттерн	Без ДТ, n=58	Пограничная ДТ, n=37	Явная ДТ, n=72
Условная норма, n (%)	13 (22,4)†	7 (18,9)	6 (8,3)†
Хронический гепатит/портальный фиброз, n (%)	11 (19,0)††	16 (43,2)†	42 (58,3)†
Жировая болезнь трансплантата, n (%)	18 (31,0)†	8 (21,6)	11 (15,3)†
Внутридольковый фиброз, n (%)	15 (25,9)#	5 (13,5)	6 (8,3)#
Значительный фиброз/цирроз, n (%)	1 (1,7)	1 (2,7)	7 (9,7)

Примечание: из анализа исключена пациентка с мальформацией дуктальной пластинки; †p<0,05; #p<0,01; †p<0,00001

Ожидаемо, что нормальный гистологический паттерн чаще встречался в подгруппе реципиентов без ДТ, чем в подгруппе реципиентов с явной ДТ. Более интересно, что в подгруппе реципиентов без ДТ статистически значимо чаще, чем в подгруппе реципиентов с явной ДТ, были найдены такие патологические паттерны, как ЖБТ и ВФ. При этом подгруппа реципиентов с пограничной ДТ по частоте выявления нормального и указанных патологических паттернов находилась в промежуточном положении, не демонстрируя статистически значимых различий по отношению к полярным подгруппам.

Напротив, ХГ/ПФ значительно чаще наблюдали в подгруппе реципиентов с явной ДТ и даже в подгруппе реципиентов с пограничной ДТ, чем у реципиентов без признаков ДТ. Интересно, что в одном случае у больного без признаков ДТ при гистологическом исследовании был найден выраженный фиброз (F3) с нарушением долькового строения печени. И наоборот, у 6 реципиентов

(8,3%), несмотря на клиническую картину явной ДТ, не было найдено патологических изменений. Гистологический паттерн соответствовал УН.

Если перевернуть матрицу на 90° и проанализировать те же самые данные (табл. 5) можно заметить, что условно нормальная гистологическая картина у четверти реципиентов проявляется клинически признаками явной ДТ. А более двух третей случаев ЖБТ (70,2%) и ВФ (76,9%) не проявляются значимыми отклонениями ФПП.

Единственно закономерной является корреляция паттерна ХГ/ПФ с частотой и выраженностью ДТ.

Таблица 5. Частота дисфункции трансплантата при различных гистологических паттернах

Table 5. Graft dysfunction occurrence rate in different histological patterns

Функция трансплантата	УН, n=26	ХГ/ПФ, n=69	ЖБП, n=37	ВФ, n=26	ЗФ/ЦТ, n=9
Без ДТ, n (%)	13 (50,0)	11 (15,9)	18 (48,6)	15 (57,7)	1 (11,1)
Пограничная ДТ, n (%)	7 (26,9)	16 (23,2)	8 (21,6)	5 (19,2)	1 (11,1)
Явная ДТ, n (%)	6 (23,1)	42 (60,9)	11 (29,7)	6 (23,1)	7 (77,8)

Примечания: из анализа исключена пациентка с мальформацией дуктальной пластинки. УН – условная норма; ХГ/ПФ – хронический гепатит/портальный фиброз; ЖБП – жировая болезнь печени; ВФ – внутридольковый фиброз; ЗФ/ЦТ – значительный фиброз/цирроз трансплантата

V. Функция пересаженной печени и гистологические изменения

в зависимости сроков после трансплантации

На момент обследования сроки после 167 ТП варьировали от 12 до 154 месяцев. Для изучения возможных связей между функцией трансплантатов, гистологическими изменениями и временем после ТП наблюдения были распределены на три равные группы: «Т1» – от 12 до 36 мес. (n=57), «Т2» – от 37 до 79 мес. (n=54) и «Т3» – от 80 до 154 мес. (n=56). По ключевым демографическим и клиническим характеристикам статистически значимых различий между группами не было. Частоты выявления пограничной и явной поздней ДТ составили в группе «Т1» – 14 (25%) и 24 (42%), в «Т2» – 9 (17%) и 26 (48%), в «Т3» – 14 (25%) и 22 (39%), $\chi^2=1,66$; $p=0,799$. Нормальные показатели ФПП были зарегистрированы в 19 (33%), 19 (35%) и 20 (36%) наблюдениях соответственно.

Частоты обнаружения пяти гистологических паттернов и ОКО с оценкой по Banff в 4 балла и более приведены на рис. 1.

Несмотря на отсутствие формальных статистически значимых различий по мере увеличения сроков после ТП, имелись тенденции к более

частому обнаружению в биоптатах ХГ/ПФ и ЗФ/ЦТ и, наоборот, встречаемость УН и ЖБТ снижалась. Такая динамика отражает естественные, последовательные и взаимосвязанные изменения гистоархитектоники пересаженной печени под действием меняющегося набора факторов иммунной и неиммунной природы.

VI. Клинические и гистологические изменения у больных без дисфункции трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде

У 58 реципиентов на момент обследования не было клинических и лабораторных признаков ДТ. Билиарные и сосудистые осложнения отсутствовали на момент проведения обследования у всех 58 реципиентов, в 10 случаях билиарные осложнения были успешно лечены ранее. У одной пациентки имела место репликация HBV в рамках гепатита В de novo. У остальных реципиентов на момент обследования репликация HBV или HCV не выявлялась.

Несмотря на нормальные показатели активности АЛТ, АСТ и ЩФ, у большинства обследованных нами реципиентов в ОПТП выявлялись те или иные признаки патологии трансплантата (табл. 2). Одними из наиболее распространенных морфологических находок были признаки нарушения экскреции компонентов желчи из гепатоцитов. Так, обнаружение желчных пигментов (внутриклеточный холестаз) было отмечено у 77,6%, пролиферация ЖП – у 70%, а перистая дегенерация гепатоцитов – у 46,6% обследованных. При этом ни в одном случае не были найдены признаки нарушения оттока желчи на уровне ЖП.

Следующим по частоте обнаружения (но более клинически значимым!) патологическим признаком в нашей группе больных был фиброз трансплантата. Он был найден у 60,3% реципиентов печени без признаков ДТ. Полностью фиброз отсутствовал лишь у 3 реципиентов (5,2%). Еще в 20 случаях (34,5%) оценка LAF=1 (минимальный фиброз), что при отсутствии других пато-

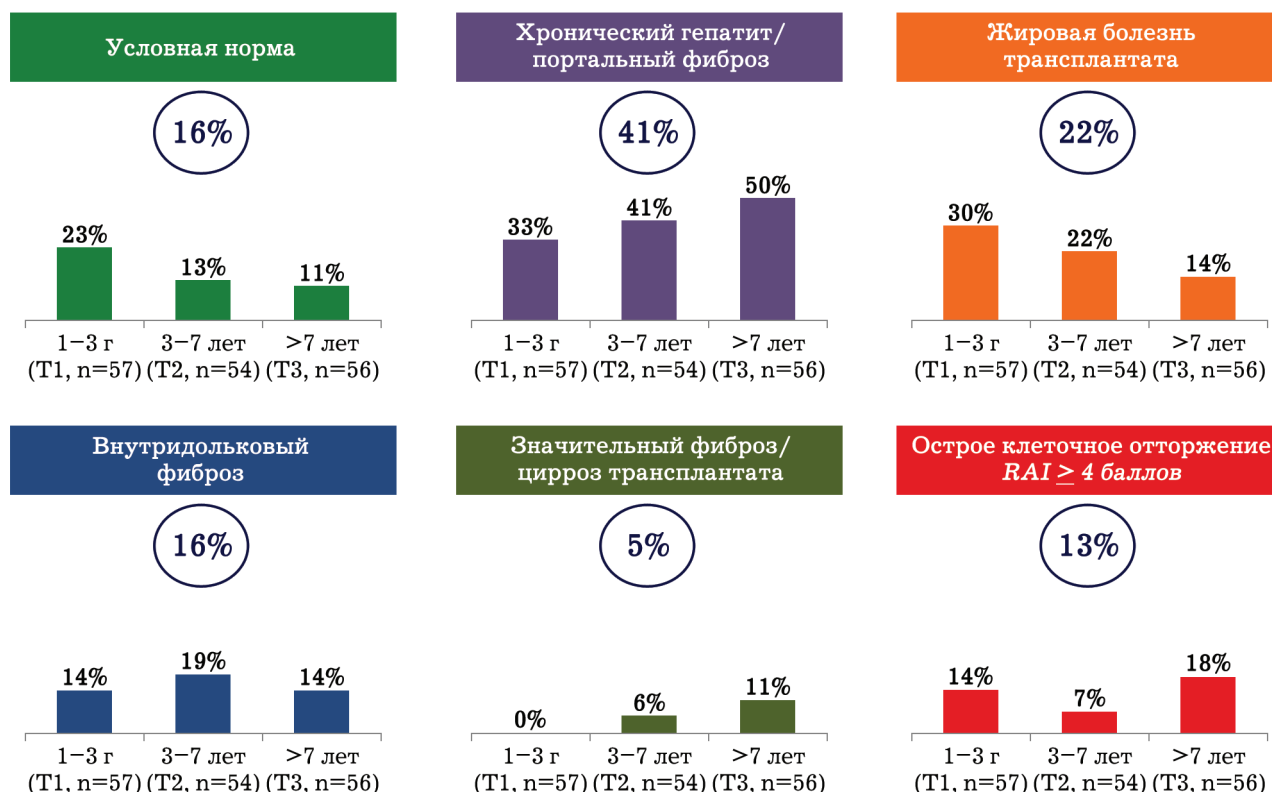


Рис. 1. Частота выявления типичных гистологических паттернов и острого клеточного отторжения в зависимости от сроков выполнения биопсии трансплантата печени

Fig. 1. Frequency of detecting the typical histological patterns and acute cellular rejection depending on the timing of liver graft biopsy

логических признаков позволяло отнести таких пациентов к паттерну УН. Значимый фиброз ПТ (оцененный по METAVIR>1) был выявлен у каждого пятого реципиента без ДТ.

Выраженный фиброз трансплантата печени (LAF>2) был выявлен нами у 18 реципиентов без ДТ (31%). В 10 случаях (7,2%) оценка LAF составила 3 балла, в 7 (12,1%) – 4 балла и в одном случае (1,7%) – 5 баллов. У одного реципиента выраженному фиброзу сопутствовало нарушение дольковой структуры печени. В половине (n=9) случаев ТП была проведена по поводу ЦП в исходе ХГ С, причем излечена инфекция HCV была только в посттрансплантационном периоде, и некоторое время вирус присутствовал в трансплантате, что может объяснить наличие фиброза у этих пациентов. У одного из этих 9 реципиентов на момент обследования имела место инфекция HBV de novo. Еще у 5 реципиентов к фиброзу трансплантата могла привести ЖБП. В остальных 4 случаях очевидных потенциальных причин развития выраженного фиброза трансплантата установить не удалось. Они могут быть отнесены к случаям так называемого идиопатического фиброза.

Следующая группа гистологических признаков может характеризовать проявления недостаточности иммуносупрессии. Оценка RAI (согласно классификации группы Banff) не вполне корректно отражает степень позднего ОКО, развившегося в ОПТП [4, 7]. Тем не менее пока не предложено других валидированных критериев, профессиональное сообщество продолжает пользоваться этой оценкой [7]. Гистологические признаки ОКО легкой степени (RAI=4) были найдены у 3 реципиентов (5,2%) на фоне лобулярного фиброза (n=1), стеатогепатита (n=1) или хронического гепатита (n=1) умеренной степени активности. Утрата мелких ЖП может быть следствием самых разнообразных процессов: возврата аутоиммунных холестатических заболеваний трансплантата печени, ишемической холангиопатии вследствие артериальных осложнений; хронического отторжения трансплантата. Дуктопения (отсутствие ЖП более чем в 50% ПТ) в группе реципиентов без ДТ отсутствовала. В то же время у трети пациентов было выявлено значимое исчезновение ЖП (ЖП обнаруживались менее чем в 80% ПТ).

Жировой гепатоз (жировая дистрофия выявлена в >5% гепатоцитов) наблюдали у трети наших реципиентов (36,2%), при этом в 18 случаях ЖБТ (31%) являлась преобладающим пато-

логическим паттерном. У 12 реципиентов (20,7%) стеатоз сочетался с баллонной дистрофией гепатоцитов, а у 7 из них (12,1%) присутствовало также дольковое воспаление различной степени выраженности, что позволяло констатировать наличие стеатогепатита у этих пациентов. Тельца Маллори не были найдены ни в одном случае. У одного реципиента оценка NAS составляла 5 баллов из 8 возможных, у 3 – 4 балла, у 4 – 3 балла, и у 4 – 2 балла. Оценку фиброза при ЖБТ проводят отдельно от оценки активности (NAS). У одного из наших реципиентов со стеатогепатитом был выявлен септальный (3 балла) фиброз; у 3 – сочетание фиброза ПТ и перисинуоидального фиброза; у остальных 8 реципиентов фиброз был преимущественно перипортальным (1с – 7 случаев) или плотным перисинуоидальным (1b – 1 случай).

Только в 13 случаях (22,4%) (менее четверти обследованных реципиентов без ДТ) гистологический паттерн соответствовал УН.

VII. Возможности клинических методов обследования и роль гистологического исследования ткани печени при выявлении

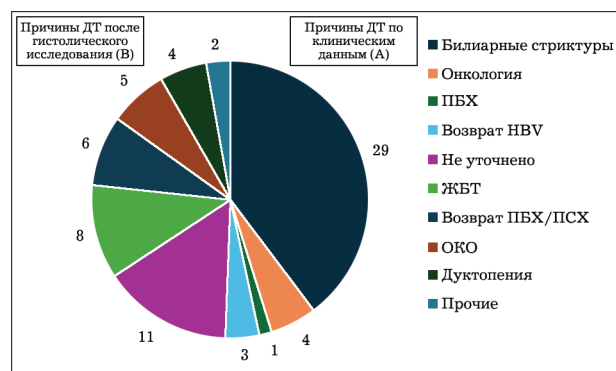


Рис. 2. Причины явной дисфункции трансплантата у 73 обследованных реципиентов

Fig. 2. Causes of overt graft dysfunction in 73 examined recipients

причин дисфункции трансплантата

Из 73 реципиентов с явной ДТ причины ее развития до проведения гистологического исследования могли быть предположены в 37 случаях (рис. 2А). В 29 случаях имели место билиарные стриктуры (анастомотические и неанастомотические); в 4 случаях – вовлечение трансплантата в опухолевой процесс в рамках прогрессирования ГЦР (n=3) или посттрансплантационного лимфопрлиферативного заболевания (ПТЛЗ) (n=1). В одном случае ранее был диагностирован воз-

врат ПБХ, еще у двух реципиентов – гепатит В *de novo*. Наконец, у одного реципиента на фоне билиарных осложнений наблюдали репликацию HBV, так что причин для возможного развития ДТ было как минимум две. В оставшихся 36 наблюдениях до проведения гистологического исследования ткани печени причина ДТ уточнена не была.

После гистологического исследования причина ДТ была уточнена у 25 реципиентов (69,4%) из 36 (рис. 2В). Самой частой причиной была ЖБТ, обнаруженная у 8 реципиентов (22,2%) (у 6 из них в форме стеатогепатита). Возврат холестатических болезней трансплантата (ПБХ или ПСХ) был подтвержден в 6 случаях. В 5 случаях (13,9%) в качестве ведущей причины развития ДТ было названо ОКО. У 4 реципиентов (11,1%) была выявлена дуктопения. Этот патологический признак требовал дальнейшей клинической расшифровки. У 1 реципиента, умершего от ПТЛЗ, трансплантат оказался вовлечен в онкогематологический процесс, у другого при гистологическом исследовании была выявлена мальформация дуктальной пластинки (патология донорского органа).

По результатам гистологического исследования была уточнена причина ДТ у реципиента с билиарной стриктурой и гепатитом В. Картина активного гепатита, септального фиброза и узловой регенераторной гиперплазии не оставляли сомнений в вирусной причине ДТ.

В 11 случаях причина развития явной ДТ при гистологическом исследовании ткани печени уточнена не была.

Обсуждение

Мы впервые в России выполнили масштабное исследование оценки патологии трансплантата в отдаленном периоде у взрослых реципиентов печени.

Этиология болезни, приведшей к ТП, важна для выбора режима поддерживающей иммуносупрессии. Также важно раннее выявление возврата аутоиммунной болезни в трансплантате. Доля больных с криптогенным циррозом среди пациентов, ожидающих ТП, по-прежнему достаточно велика [1, 2]. Считается, что криптогенный цирроз в основном представляет случаи не диагностированной алкогольной болезни печени (АБП), является исходом аутоиммунных болезней и «выгоревшего» стеатогепатита, связанного с метаболизмом [9]. В нашем исследовании проведение «протокольных» биопсий в ОПТП дало

основания предположить, что причиной криптогенного цирроза у 3 пациентов был ПСХ. У 3 других реципиентов, у которых причина ТП – ПСХ была известна, при гистологическом исследовании в ОПТП были выявлены признаки возврата ПСХ в отсутствие ДТ. Наконец, у 6 пациентов с ДТ заподозренный клинически диагноз возврата ПСХ или ПБХ был подтвержден гистологически.

Понятие «дисфункции трансплантата» не имеет общепринятых критериев. Обычно ее определяют через отклонение от референсных значений ФПП. Учитывая различия в референсных значениях ФПП между отдельными Центрами, а также между мужчинами и женщинами, в литературе принято выражать степень отклонения ФПП от референсных значений в величинах, кратных ВГН. Так, Ю.О. Малиновская и соавт. (2024) предлагают определять позднюю ДТ как превышение активности хотя бы одного из ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ) более 1,5 ВГН [10]. Подобный подход создает очевидную «серую зону» между больными с выраженными отклонениями показателей ФПП от референсных значений и нормой. Для преодоления этого ограничения мы рассматривали подгруппы реципиентов с незначительными отклонениями ФПП и высокими показателями последних по отдельности, определив их как больных с пограничной или же явной ДТ. Реципиентов с нормальными значениями ФПП рассматривали отдельно.

Было показано, что стандартные биохимические тесты не позволяют надежно распознавать патологию трансплантата в раннем или отдаленном посттрансплантационных периодах [11–14]. J.C. Duclos-Valee et al. (2003) сообщили о возврате аутоиммунного гепатита (АИГ) у 7 реципиентов из 17 через 10 лет после ТП, причем у 4 из них (57%) гистологические признаки возврата болезни, выявленные по результатам «протокольной» биопсии, предшествовали отклонениям ФПП на 1–5 лет [15]. M. Sebag et al. (2003) на основании анализа «протокольных» биопсий, выполненных реципиентам через 10 лет после ТП, подсчитали, что чувствительность и специфичность ФПП для выявления гистологических аномалий составляли только 75% и 54% соответственно [13]. Наконец, M. Berenguer et al. (2001) выявили патологические изменения через год после ТП у 9 пациентов (11%) из 82, которым была проведена ТП по поводу заболеваний, не связанных с HCV, несмотря на нормальную активность АЛТ [16].

Для удобства проведения анализа нами выделено 5 паттернов патологии трансплантата пече-

ни. При проведении исследований, подобных нашему, исследовательские коллективы решали эту задачу по-разному. Так, исследователи из США (университеты Питтсбурга, Хьюстона и Клиники Мейо, 2008) при анализе 165 биоптатов, полученных от 100 реципиентов на фоне нормальных показателей ФПП, выделяли: 1) нормальный паттерн; 2) минимальные изменения (неагрессивную портальную или лобулярную инфильтрацию мононуклеарными клетками или стеатоз <10%); 3) любую патологию, которую далее анализировали по этиологическим критериям [17]. Поскольку упомянутое исследование было проведено с целью изучить характер и тяжесть повреждений печени у реципиентов печени с нормальными ФПП на основании результатов «протокольных» биопсий, представляется интересным сравнить результаты с нашими. У большинства наших реципиентов с нормальными ФПП были найдены патологические паттерны. УН наблюдали только в 22% случаев. Напротив, у большинства (73%) реципиентов из университетских клиник США выявлялись нормальный паттерн (41%) или минимальные изменения (32%). Патологические признаки, которые авторы расценили как существенные, были найдены в 27% случаев. К ним авторы отнесли неалкогольную ЖБТ (10,9%), центральный венулит (6,1%), возвратную болезнь трансплантата (ПБХ (5,5%), гепатит С (3,6%), АБП (0,6%) и саркоидоз (0,6%)); болезни, специфичные для трансплантата (центральный венулит или «портальное» ОКО и ВФ 3 зоны ацинуса). Более одной «аномалии» авторы выявили в 7 биоптатах (4,2%) из 165. Мы проводили исследование на фоне успешного излечения от гепатита С всех наших пациентов. По-видимому, более частое выявление патологии трансплантата в нашей группе реципиентов может быть связано как с более строгими критериями «нормы», так и с различиями в изученных популяциях. Из 165 биоптатов, полученных в трех Центрах США, 36 были получены в сроки менее года до ТП, остальные от 1 до 5 лет с момента ТП. Исследование включало как взрослых, так и детей: возраст реципиентов составил от 1 года до 67 лет на момент проведения ТП. Наше одноцентровое исследование включало подгруппу из 58 взрослых реципиентов с нормальными ФПП, гистологическое исследование которым было проведено в сроки от 1 года до 13 лет с момента ТП. При значимых различиях в частоте обнаружения фиброза, ЖБТ и ХГ частота выявления ОКО была сопоставима в нашей (5,2%) и американской

(7,3%) популяциях реципиентов. В одном случае в подгруппе больных без ДТ нами был обнаружен формирующийся ЦТ. Ранее J. Neuberger et al. (1998) сообщали о криптогенном ЦТ, выявленном при «протокольной» биопсии у реципиента с нормальными ФПП [12].

Особенно удивительным нам представляется, что в исследовании авторов из США ни в одном случае не был обнаружен ХГ, не связанный с возвратом предыдущей болезни печени, так называемый идиопатический посттрансплантационный гепатит (ИПГ). По сообщениям ряда авторов, ИПГ наблюдается в 30–70% случаев при анализе биопсий, выполненных в ОПТП [11, 18, 19]. Исследователи из Бирмингема (Великобритания, 2009) ретроспективно проанализировали результаты протокольных биопсий, выполненных взрослым реципиентам с нормальными показателями ФПП [20]. Результаты гистологических исследований были распределены на 6 категорий (паттернов): нормальные или почти нормальные биоптаты; необъяснимый ХГ; ЖБТ (стеатоз и стеатогепатит); возвратная болезнь трансплантата (АИГ или ПБХ); АИГ de novo; другие находки (сидероз, узловая гиперплазия). Биопсии с отклонениями, соответствующими более чем одному патологическому диагнозу, были классифицированы в соответствии с преобладающими отклонениями. Предлагаемая авторами классификация предполагает смешение этиологического и морфологического принципов.

Авторы сравнили частоту развития хронического гепатита у реципиентов, перенесших ТП по поводу АБП, с одной стороны, (60 человек), и АИГ (28 человек) или ПБХ (147 человек) – с другой. Медиана наблюдения после ТП составила 2–3 года. ИПГ наблюдали 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 ХГ одинаково часто развивался у реципиентов, перенесших ТП по поводу иммуноопосредованных заболеваний (АИГ и ПБХ), и у реципиентов, перенесших ТП по поводу неиммуноопосредованного заболевания (АБП). Мы не анализировали этиологическую структуру ХГ в настоящей работе, поэтому не сообщаем, какую долю занимал ИПГ в структуре ХГ. Фиброз трансплантата мы наблюдали у 60,3% реципиентов печени без признаков дисфункции трансплантата. Выраженный фиброз (LAF>2) был выявлен у каждого третьего

Выводы

(31%), а значимый фиброз портальных трактов (METAVIR>1) – у каждого пятого (20,7%) реципиента печени без признаков ДТ. Полностью фиброз отсутствовал лишь у 5,2% реципиентов. В британской когорте пациентов с нормальными ФПП нормальная или почти нормальная гистология печени была зарегистрирована в 30%, 29% и 24% случаев АБП, АИГ и ПБХ соответственно [20], что сопоставимо с нашими результатами (22,4%).

Несмотря на проведение гистологического исследования, причина существенного отклонения ФПП от нормы не была уточнена в 11 случаях. Возможно, в ее основе лежит один из патологических процессов, находящихся минимальное морфологическое отражение. Например, аллоиммунный процесс, опосредованный антителами, или незначительные нарушения оттока желчи на фоне формирующихся стриктур, которые были сочтены клинически незначимыми. Для нас несомненно, что увеличение активности ФПП не может носить полностью «невинный» характер. Поиск причин развития явной ДТ должен быть продолжен.

Заключение

Наше исследование подтвердило разнообразие патологических изменений различной степени тяжести, которые могут быть выявлены в трансплантированной печени при обследовании в отдаленном посттрансплантационном периоде. Некоторые находки легко объяснимы, другие требуют дальнейшего диагностического поиска. Одним из важных результатов работы мы считаем обоснование необходимости возврата к практике проведения «протокольных» биопсий у взрослых реципиентов печени. Для уточнения известных и выявления новых патофизиологических механизмов, приводящих к функциональным и структурным нарушениям в отдаленные сроки после трансплантации, поиска биологических мишеней и новых терапевтических, в первую очередь – иммуносупрессивных и толерогенных стратегий, решающее значение будут иметь исследования обширных серий протокольных биопсий. Необходимая частота подобных исследований должна быть уточнена в продольных исследованиях.

1. В подгруппе реципиентов с нормальными показателями функциональных печеночных проб на момент обследования отмечалось незначительное увеличение индекса массы тела (+1,1 кг/м²) по сравнению с индексом массы тела при трансплантации. У реципиентов с пограничной дисфункцией трансплантата индекс массы тела был ниже (25,4 кг/м²), а с явной – еще ниже (23,7 кг/м²), чем в подгруппе реципиентов без дисфункции трансплантата (26,8 кг/м²; p=0,015). В подгруппе реципиентов с явной дисфункцией трансплантата отмечено снижение индекса массы тела по отношению к индексу массы тела при трансплантации (-0,14 кг/м²).

2. Гистологическое исследование ткани печени в отдаленном посттрансплантационном периоде в ряде случаев позволяет уточнить причину трансплантации или выявить ранний рецидив аутоиммунной болезни трансплантата, протекающей латентно. Гистологическое исследование позволило уточнить причину явной дисфункции трансплантата в 69,4% случаев.

3. Клинические признаки дисфункции трансплантата на момент обследования отсутствовали у трети (34,5%) реципиентов, при этом только у 22,4% из них не выявлялось серьезных отклонений при гистологическом исследовании. У остальных реципиентов с нормальными значениями печеночных проб имел место хронический гепатит (19%), жировая болезнь (31%) или внутридольковый фиброз (25,9%), а в одном случае – цирроз трансплантата.

4. Фиброз трансплантата наблюдали у 60,3% реципиентов печени без признаков дисфункции трансплантата. Выраженный фиброз (LAF>2) был выявлен у каждого третьего (31%), а значимый фиброз портальных трактов (METAVIR>1) – у каждого пятого (20,7%) реципиента печени без признаков дисфункции трансплантата. Полностью фиброз отсутствовал лишь у 5,2% реципиентов.

5. Дуктопения у реципиентов без дисфункции трансплантата найдена не была. В подгруппе реципиентов с явной дисфункцией трансплантата дуктопения была единственной патологической находкой у 11,1% реципиентов.

6. Более двух третей случаев жировой болезни (70,2%) и внутрипеченочного фиброза (76,9%) не проявляются клинически значимыми отклонениями функциональных печеночных проб.

Список литературы/References

1. Adam R, Karam V, Cailliez V, O'Grady J, 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>
2. 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>
3. Aberg 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. Bellamy COC, O'leary JG, Adeyi O, Demetris AJ, El-Monayeri M, Fontana RJ, et al. Banff 2022 Liver Group Meeting report: monitoring long-term allograft health. *Am J Transplant*. 2024;24(6):905-917. PMID: 38461883 <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.03.008>
5. 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)
6. Venturi C, Sempoux C, Bueno J, Ferreres Pinas JC, Bourdeaux C, Hoyos SP, 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>
7. Demetris AJ, Batts KP, Dhillion AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *1997*;25(3):658-663. PMID: 9049215 <https://doi.org/10.1002/hep.510250328>
8. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321. PMID: 15915461 <https://doi.org/10.1002/hep.20701>
9. Duseja A, Nanda M, Das A, Das R, Chawla Y. Prevalence of obesity, diabetes mellitus and hyperlipidaemia in patients with cryptogenic liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol*. 2004;25(1):15-17. PMID: 15303464
10. Малиновская Ю.О., Кокина К.Ю., Сумцова О.В., Афанасьев А.В., Каральник В.Л., Ландышев Ю.С. и др. Поздняя дисфункция трансплантата печени: определение, факторы риска и исходы. *Трансплантология*. 2024;16(2):163-177. Malinovskaya YuO, Kokina KYu, Sumtsova OV, Afanasev AV, Karalnik VL, Landyshev YuS, et al. Late liver allograft dysfunction: definition, risk factors and outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(2):163-177. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-163-177>
11. Evans HM, Kelly DA, Mckiernan PJ, Hubscher 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>
12. Neuberger J, Wilson P, Adams D. Protocol liver biopsies: the case in favour. *Transplant Proc*. 1998;30(4):1497-1499. PMID: 9636609 [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(98\)00332-7](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(98)00332-7)
13. Sebagh M, Rifai K, Feray 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>
14. Slapak GI, Saxena R, Portmann B, Gane E, Devlin J, Calne R, et al. Graft and systemic disease in long-term survivors of liver transplantation. *Hepatology*. 1997;25(1):195-202. PMID: 8985290 <https://doi.org/10.1002/hep.510250136>
15. Duclos-Vallee JC, Sebagh M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut*. 2003;52(6):893-897. PMID: 12740348 <https://doi.org/10.1136/gut.52.6.893>
16. Berenguer M, Rayon JM, Prieto M, Aguilera V, Nicolás D, Ortiz V, et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl*. 2001;7(9):790-796. PMID: 11552213 <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.23794>
17. Abraham SC, Poterucha JJ, Rosen CB, Demetris AJ, Krasinskas AM. Histologic abnormalities are common in protocol liver allograft biopsies from patients with normal liver function tests. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(7):965-973. PMID: 18460980 <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181622490>
18. Syn WK, Nightingale P, Gunson B, Hubscher SG, Mirza DF. Natural history of unexplained chronic hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(7):984-989. PMID: 17520743 <https://doi.org/10.1002/lt.21108>
19. Mohamed R, Hubscher SG, Mirza DF, Gunson BK, Mutimer DJ. Post-transplantation chronic hepatitis in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1997;25(4):1003-1007. PMID: 9096611 <https://doi.org/10.1002/hep.510250435>
20. Mells G, Mann C, Hubscher 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>

Информация об авторах

**Сергей Эдуардович
Восканян**

чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой 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/0000-0001-5691-5398>, voskanyan_se@mail.ru
20% – разработка концепции исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации

**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>, vladsyutkin@gmail.com
30% – разработка концепции исследования, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи

**Александр Игоревич
Сушков**

д-р 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% – сбор и анализ литературных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи

**Сергей Владимирович
Лищук**

канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>, sergey.lischuk@mail.ru
9% – оценка результатов биопсии печени, подготовка иллюстративного материала

**Елена Алексеевна
Дубова**

д-р мед. наук, врач-патологоанатом Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-7115-538X>, dubovaea@gmail.com
5% – оценка результатов биопсии печени, подготовка иллюстративного материала

**Владимир Сергеевич
Рудаков**

канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека, врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>, rudakov_vc@list.ru
7% – обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи для публикации

**Анна Сергеевна
Лукьянчикова**

врач-хирург операционного блока № 1 операционного отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0009-0003-1638-0087>, anlukuanchikova@yandex.ru
7% – обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи для публикации

**Елена Александровна
Ионова**

д-р мед. наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <http://orcid.org/0000-0002-6084-2061>, doc.ionova@gmail.com
4% – сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ

**Андрей Николаевич
Башков**

канд. мед. наук, руководитель Центра лучевой диагностики, заведующий отделением лучевой и радиоизотопной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-4560-6415>, abashkov@yandex.ru
4% – сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ

**Елена Ивановна
Маткевич**

канд. мед. наук, врач-рентгенолог, заведующая отделением МРТ-диагностики Центра лучевой диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-7729-2724>, pencil_red@mail.ru
4% – сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ

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>, voskanyan_se@mail.ru
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>, vladsyutkin@gmail.com
30%, development of the research concept, collection and analysis of literature data, writing the text of the article

Alexander I. Sushkov

Dr. 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%, literature data collection and analysis, literature review on the subject of the article, writing the manuscript

Sergey V. Lishchuk

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>, sergey.lischuk@mail.ru
9%, assessment of liver biopsy results, preparation of illustrative material

Elena A. Dubova

Dr. Sci. (Med.), Pathologist of the Biomedical University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0002-7115-538X>, dubovaea@gmail.com
5%, assessment of liver biopsy results, preparation of illustrative material

Vladimir S. Rudakov

Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, Surgeon, Surgical Department No. 2, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>, rudakov_vc@list.ru
7%, reviewing publications on the topic of the article, preparation of the manuscript for publication

Anna S. Lukianchikova	Surgeon, Operating Block No. 1 of the Operating Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0009-0003-1638-0087 , anlukyanchikova@yandex.ru 7%, reviewing publications on the topic of the article, preparation of the manuscript for publication
Elena A. Ionova	Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Biomedical University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, http://orcid.org/0000-0002-6084-2061 , doc.ionova@gmail.com 4%, data collection in accordance with the study design and their analysis
Andrey N. Bashkov	Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, http://orcid.org/0000-0002-4560-6415 , abashkov@yandex.ru 4%, data collection in accordance with the study design and their analysis
Elena I. Matkevich	Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-5917-7706 , pencil_red@mail.ru 4%, data collection in accordance with the study design and their analysis

Статья поступила в редакцию 17.10.2025;
одобрена после рецензирования 27.10.2025;
принята к публикации 10.12.2025

*The article was received on October 17, 2025;
approved after reviewing on October 27, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025*

Ранние и отдаленные исходы пересадки первично инфицированного почечного трансплантата

М.Ш. Хубутия^{1,2}, Д.В. Лосьшаков^{✉1}, А.Г. Балкаров^{1,3}, Н.В. Шмарина^{1,3},
Т.В. Черненькая¹, В.В. Кулабухов¹, И.В. Дмитриев^{1,3}

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

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института
«Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко»
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,
127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 4;

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет),
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Денис Владимирович Лосьшаков, врач хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, lonshakovdv@sklif.mos.ru

Аннотация

Введение. Пересадка первично инфицированных трансплантатов представляет серьезную проблему клинической трансплантации почки (ТП). Она недостаточно освещена в доступной медицинской литературе. В нашей стране систематических исследований результатов таких трансплантаций не проводили.

Цель. Оценить частоту пересадки первично инфицированных почечных трансплантатов, структуру микроорганизмов, выделенных при положительных бактериальных посевах перфузатов. Изучить частоту клинически значимых инфекционных осложнений (ИО) у этой категории пациентов и их исходы. Выявить факторы, статистически значимо влиявшие на исходы лечения.

Материал и методы. В период с 01.01.2015 года по 31.12.2024 года выполнили 1923 ТП от посмертных доноров. Исследуемую группу составили 87 пациентов, у которых выявили положительный бактериальный посев перфузата. Среди них было 42 мужчины (48,3%) и 45 женщин (51,7%). Средний возраст пациентов составил 47±11,9 года. Для оценки влияния клинически значимых ИО на исходы лечения пациенты были разделены на две группы: группу I составили 15 пациентов с клинически значимыми ИО, группу II – 72 пациента без таковых. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным характеристикам.

Результаты. Частота пересадки первично инфицированных почечных трансплантатов составила 4,5%. Структура микроорганизмов, вызвавших контаминацию перфузатов: 88 бактериальных штаммов и один грибковый. Из бактерий 51 относилась к грамположительным, 36 – к грамотрицательным, 1 – к анаэробной флоре. Частота клинически значимых ИО составила 17,2%, медиана сроков развития составила 9 (4;12) суток. Развитие ИО значимо снижало выживаемость трансплантата почки. К факторам, значимо влиявшим на исходы, отнесли клинически значимые ИО, выявление в перфузате *Klebsiella pneumoniae* и сахарный диабет 2-го типа у реципиентов.

Заключение. Частота пересадки первично инфицированных почечных трансплантатов, как и частота клинически значимых инфекционных осложнений, соответствует данным других трансплантационных центров. Алгоритмы диагностики и лечения инфекционных осложнений позволили избежать смертельных исходов у данной категории пациентов.

Ключевые слова: первично инфицированный почечный трансплантат, клинически значимые инфекционные осложнения, исходы трансплантации, выживаемость почечного трансплантата, выживаемость реципиентов, статистически значимые факторы

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Хубутия М.Ш., Лосьшаков Д.В., Балкаров А.Г., Шмарина Н.В., Черненькая Т.В., Кулабухов В.В. и др. Ранние и отдаленные исходы пересадки первично инфицированного почечного трансплантата. *Трансплантология*. 2026;18(1):50–66. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-50-66>

Early and long-term outcomes of primary infected kidney transplantation

M.Sh. Khubutiya^{1,2}, D.V. Lonshakov^{✉1}, A.G. Balkarov^{1,3}, N.V. Shmarina^{1,3},
T.V. Chernenkaya¹, V.V. Kulabukhov¹, I.V. Dmitriev^{1,3}

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

² Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute
"N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006 Russia;

³ V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National
Research Medical University (Pirogov University),
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia

✉Corresponding author: Denis V. Lonshakov, Surgeon, Department of Kidney and Pancreas Transplantation,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, lonshakovdv@sklif.mos.ru

Abstract

Introduction. The transplantation of primary infected grafts poses a significant challenge in the field of kidney transplantation. This issue is not adequately addressed in the existing medical literature. In our country, no systematic studies of the results of such transplants have been conducted.

Objective. To evaluate the frequency of primary infected kidney transplants and the types of microorganisms isolated from positive bacterial cultures of perfusates; to study the frequency of clinically significant infectious complications in this category of patients and their outcomes; to identify factors that had a statistically significant impact on the outcomes.

Material and methods. Between 1 January 2015 and 31 December 2024, 1,923 kidney transplants from deceased donors were performed. The study group consisted of 87 patients who tested positive for bacterial perfusion culture. Of these, 42 (48.3%) were men and 45 (51.7%) were women. The average age of the patients was 47±11.9 years. Patients were divided into two groups to assess the impact of clinically significant infectious complications on treatment outcomes: group I consisted of 15 patients with such complications and group II consisted of 72 patients without. Patients in both groups were comparable in terms of key characteristics.

Results. The frequency of initially infected kidney transplants was 4.5%. The microorganisms causing perfusion contamination were as follows: 88 bacterial strains and one fungal strain. Of these bacteria, 51 were Gram-positive, 36 were Gram-negative and one was anaerobic. Clinically significant infectious complications occurred in 17.2% of cases, with a median time to development of 9 (4;12) days. The development of infectious complications significantly reduced kidney transplant survival. Significant factors included clinically significant infectious complications, the detection of *Klebsiella pneumoniae* in the perfusate and type 2 diabetes mellitus in patients.

Conclusion. The frequency of primary infected kidney transplants, as well as the frequency of clinically significant infectious complications, is consistent with data from other transplant centers. Algorithms for diagnosing and treating infectious complications enabled fatal outcomes to be avoided in this patient group.

Keywords: primary infected kidney transplant, significant infectious complications, transplant outcomes, kidney transplant survival, recipient survival, statistically significant factors

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING This study was not supported by any external sources of funding

For citation: Khubutiya MSh, Lonshakov DV, Balkarov AG, Shmarina NV, Chernenkaya TV, Kulabukhov VV, et al. Early and long-term outcomes of primary infected kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):50–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-50-66>

ВАРМС – врожденная аномалия развития мочевыделительной системы
ГД – гемодиализ
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИМТ – индекс массы тела
ИО – инфекционные осложнения
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
НГОВ – неферментирующие грамотрицательные бактерии
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПАПД – программный амбулаторный перитонеальный диализ
ПАТ – почечный аллогенный трансплантат

ПД – перитонеальный диализ
ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат
ТП – трансплантация почки
ХБП – хроническая болезнь почек
ЧМТ – черепно-мозговая травма
miss-match – степень несовпадения по 6 антигенам системы HLA в паре «донор-реципиент»
m-TOR ингибиторы – ингибиторы mammalian Target of Rapamycin (мишени рапамицина у млекопитающих)

Введение

Вопросы эффективного лечения хронической болезни почек (ХБП) сохраняют свою актуальность по причине выраженного социально-экономического характера этого заболевания. Глобальная распространенность ХБП в общей популяции составляет в среднем 13,4%, она широко признана одной из основных причин смерти во всем мире [1, 2]. Кроме того, ХБП остается серьезным финансовым бременем для мирового здравоохранения [2–4].

Диализные методы заместительной почечной терапии (ЗПТ) позволяют пациентам выжить в ожидании трансплантации почки (ТП), которая остается наилучшим вариантом лечения указанной категории пациентов, способствует достижению максимально возможной продолжительности и качества жизни, а также уровня медико-социальной реабилитации [5]. В 2023 году в РФ выполнили 1817 ТП: 1620 – от посмертных доноров и 197 – от живых родственных доноров [6]. Несмотря на количество и прирост числа ежегодно выполняемых ТП, объем их выполнения не обеспечивает потребностей в этом виде лечения. На современном этапе медиана выживаемости почечных аллогенных трансплантатов (ПАТ) во многих центрах превышает 10 лет, а показатели 1-, 3-, 5- и 10-летней выживаемости варьируют в диапазоне 84–97%, 87–89%, 78–92%, 74–83% соответственно [7–11].

Инфекционные осложнения (ИО), возникающие в посттрансплантационном периоде у иммунокомпрометированных реципиентов, значительно снижают выживаемость ПАТ. Они могут быть следствием осложнений хирургического вмешательства, реактивации латентной инфекции, присоединения новой инфекции или передачи ее через донорский орган [12]. Развитие ИО зависит от иммуносупрессивного статуса больного и эпидемиологического окружения. Согласно мнению J.A. Fishman, инфекции в ранние сроки после трансплантации обычно исходят от донора или реципиента, но могут являться и следствием технических осложнений операции [13–14].

Согласно данным ученых, доля инфекционных событий, связанных с передачей донор-обусловленных инфекций, варьирует в пределах 0,13–2% [15–17]. Известно, что благодаря своим биохимическим свойствам жидкость для консервирования органов может поддерживать жизнь микроорганизмов, а также способствовать их росту [18]. В настоящее время ни одно руководство не предла-

гает рекомендаций по оптимальному клиническому подходу к ведению пациентов с положительным бактериальным посевом перфузата [19, 20].

При анализе статей, посвященных результатам ТП, когда при микробиологическом посеве перфузата выявляли наличие бактериальной или грибковой флоры, не получено единого представления относительно частоты контаминации, структуре возбудителей, сроков развития клинически значимых ИО и исходов. По данным иностранных ученых, частота контаминации перфузата может варьировать от 5 до более чем 90%, однако частота выявления патогенной флоры находится в диапазоне 10–21% [21–24].

Большинство исследований показали, что наиболее распространенными контаминантами в перфузате являются коагулазоотрицательные стафилококки и энтерококки, большинство из которых являются бактериями с низкой вирулентностью [25–27]. Коагулазоотрицательные стафилококки являются наиболее распространенными микроорганизмами, выявляемыми в культурах перфузатов, однако в последних исследованиях все большую роль отводят энтеробактериям, которые являются более вирулентными и чаще всего имеют множественную лекарственную устойчивость [21, 25].

Учитывая вышесказанное и отсутствие систематических отчетов отечественных центров в отношении частоты пересадки первично инфицированных ПАТ, структуры микроорганизмов и частоты ИО у этих пациентов с анализом исходов, мы решили выполнить настоящее исследование.

Цель исследования: оценка частоты пересадки первично инфицированных почечных трансплантатов, определение структуры выделенных в перфузате микроорганизмов, определение частоты и сроков развития клинически значимых инфекционных осложнений, выявление факторов, значимо влиявших на исходы лечения указанной категории пациентов.

Материал и методы

Дизайн исследования.

Критерии включения и исключения

Провели ретроспективное нерандомизированное одноцентровое исследование. Проанализировали результаты пересадки первично инфицированных ПАТ в период с 1 января 2015 года по 31 декабря 2024 года.

Критерии включения: успешная ТП от посмертного донора, возраст реципиентов 18 лет

и старше, положительный результат посева перфузата ПАТ. Критерии не включения: сочетанная ТП с другими органами (поджелудочной железой, печенью, сердцем), ТП от живого родственного донора, технически неуспешная ТП. Критерии исключения: отсутствовали.

Реципиенты

Исследуемую группу пациентов составили 87 человек с ХБП 4–5-й стадии в исходе различных заболеваний. Детальная характеристика реципиентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. General characteristics of patients

Параметр	Показатель
Возраст*, лет	47±11,9 [44,5–49,6] (18;73)
Мужской пол, n (%)	42 (48,3)
Женский пол, n (%)	45 (51,7)
ИМТ*, кг/м ²	24,6±5 [23,6–25,7] (15,5;39,3)
Заболевания, приведшие к ХБП 4–5-й стадии, n (%):	
– Хронический гломерулонефрит	42 (48,2)
– Поликистоз почек	12 (13,8)
– Гипертонический нефроангиосклероз	8 (9,2)
– Хронический пиелонефрит	5 (5,7)
– Нефропатия неясной этиологии	5 (5,7)
– Врожденная аномалия развития мочевыделительной системы	4 (4,6)
– Сахарный диабет 1-го типа	4 (4,6)
– Сахарный диабет 2-го типа	4 (4,6)
– Васкулит	3 (3,4)
– Амилоидоз	2 (2,3)
– Периодическая болезнь	1 (1,1)
– Системная красная волчанка	1 (1,1)
ЗПТ, n (%)	75 (86,2)
– ГД, n (%)	59 (67,8)
– ПД, n (%)	16 (18,4)
Без ЗПТ, n (%)	12 (13,8)
О (I), n (%)	37 (42,5)
А (II), n (%)	34 (39,1)
В (III), n (%)	11 (12,6)
АВ (IV), n (%)	5 (5,7)

Примечания: * – $M \pm SD$ [95% доверительный интервал] (min;max); ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ГД – гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ

Доноры

Органы для трансплантации были получены в ходе изъятия у посмертных доноров. Характеристика группы доноров указана в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика группы доноров
Table 2. Characteristics of donors

Параметр	Показатель
Возраст донора*, лет	51 (41,5;56) (22;67)
Мужской пол, n (%)	67 (77)
Женский пол, n (%)	20 (23)
Доноры с констатированной смертью головного мозга, n (%):	
– ОНМК	57 (65,5)
– ЧМТ	28 (32,2)
Доноры с небьющимся сердцем, n (%)	2 (2,3)
Длительность пребывания в отделении реанимации*, суток	1 (0;3) (0;9)
Показатели азотемии на момент изъятия*	
– Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	90 (76;128) (39;243)
– Мочевина крови, ммоль/л	6,7 (4,7;7,9) (1,7;25,2)
Лейкоциты крови*, $\times 10^9$ /л	9,5 (6,2;13,6) (3,8;32,5)

Примечания: * – $Me (Q_1;Q_3)$ (min;max), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ – черепно-мозговая травма

Хирургическая техника трансплантации почки

ТП проводили с применением идентичной хирургической техники. Реперфузию ПАТ осуществляли путем анастомозирования его артерии/артерий с наружной подвздошной артерией реципиента (реже – внутренней или общей подвздошной артерией), вены ПАТ – с наружной подвздошной веной реципиента. Адекватный пассаж мочи выполняли путем формирования антирефлюксного неоуретероцистоанастомоза по Witzel-Sampson-Litch на внутреннем мочеточниковом стенке. Срок холодовой ишемии ПАТ варьировал от 7 до 27 часов и среднем составил $15,2 \pm 4,1$ [14,3–16,1] часа.

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ)

Пациенты получали индукционную и трехкомпонентную базисную ИСТ. Индукционную ИСТ выполняли путем инфузии моно- и поликлональных антител. В состав базисной ИСТ входили ингибиторы кальцинейрина, антиметаболиты или ингибиторы пролиферативного сигнала (m-TOR ингибиторы) и глюкокортикостероиды. Детальная характеристика ИСТ представлена в табл. 3.

Антибактериальная терапия

Для профилактики бактериальных ИО в период с 2015 года по февраль 2022 года пациенты получали цефтриаксон в дозе 2 г в сутки ежедневно с момента операции в течение 7 дней и ванкомицин в дозе 0,5 г внутривенно однократно перед операцией, далее ко-тримоксазол в

дозе 480 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. С февраля 2022 года применяли цефтриаксон в дозе 2 г 2 раза в сутки курсом 7 дней без гликопептидов, далее – также ко-тримоксазол в дозе 480 мг однократно в сутки курсом 6 месяцев. После получения результатов микробиологического исследования перфузата до определения чувствительности микроорганизмов назначали антибиотики широкого спектра действия из группы карбапенемов – меропенем в дозе 1 г внутривенно капельно 3 раза в день курсом 7–10 дней. После получения результатов определения чувствительности к антибиотикам выполняли коррекцию антибактериальной терапии.

Таблица 3. Характеристика иммуносупрессивной терапии пациентов исследуемой группы

Table 3. Characteristics of immunosuppressive therapy

Индукционная ИСТ	
Моноклональные антитела (базиликсимаб), n (%)	48 (55,2)
Поликлональные антитела, n (%):	26 (29,9)
– Антитимоцитарный кроличий иммуноглобулин, n (%)	19 (21,8)
– Антитимоцитарный лошадиный иммуноглобулин, n (%)	7 (8,1)
Без моно- и поликлональных антител, n (%)	13 (14,9)
Базисная ИСТ	
Такролимус, n (%)	65 (74,7)
Циклоспорин, n (%)	22 (25,3)
Препараты микофеноловой кислоты	85 (97,7)
m-TOR ингибиторы	2 (2,3)

Примечания: ИСТ – иммуносупрессивная терапия; m-TOR ингибиторы – ингибиторы mammalian Target of Rapamycin (мишени рапамицина у млекопитающих)

Противогрибковая терапия

В практике отделения профилактическую противогрибковую терапию не использовали. При идентификации грибов в перфузате ПАТ назначали лекарственные препараты, обладающие фунгицидным действием, в терапевтических дозах по результатам исследования чувствительности.

Методика микробиологического исследования

Получение, хранение и транспортирование образцов клинического материала для микробиологического исследования выполняли в соответствии с Методическими указаниями 4.2.203905 «Техника сбора и транспортирования биоматериала в микробиологические лаборатории». На этапе предтрансплантационной обработки ПАТ в стерильных условиях при вскрытии внутреннего транспортировочного пакета производили

забор перфузированного раствора Кустодиола® (Dr. F. Kohler chemie, GmbH, Германия) в количестве 5–10 мл для микробиологического исследования, в микробиологической лаборатории производили посев доставленного материала на чашки Петри с плотными питательными средами и в тиогликолевый бульон, которые инкубировали в течение 24–48 часов в термостате при 35°C. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40 (Beckman Coulter, США) или классическими микробиологическими методами. С ноября 2020 года идентификацию выполняли с использованием масс-спектрометра VITEK MS; чувствительность определяли с помощью VITEK-2 Compact (bioMerieux, Франция). При выделении из одной пробы клинического материала нескольких микроорганизмов для последующего анализа учитывали все этиологически значимые возбудители. Определение этиологически значимых патогенов проводили в соответствии с общепринятыми стандартами [28].

Распределение пациентов на исследуемые группы

Исходя из развития ИО пациенты были разделены на две группы: Группу I составили пациенты, у которых отметили развитие ИО (n=15), группу II составили пациенты без ИО (n=72). Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным характеристикам (см. табл. 4).

Критерии оценки первично инфицированного почечного трансплантата

Учитывая тот факт, что изъятие органов производят по стандартной методике в стерильных условиях с использованием стерильного консервирующего раствора, посев перфузата должен быть отрицательным. При положительном результате бактериального посева перфузата ПАТ считали первично инфицированным.

Критерии оценки функции почечного трансплантата

Для первичной начальной функции ПАТ характерно отсутствие необходимости в проведении диализных методов ЗПТ в течение первых 7 суток после ТП, тогда как при отсроченной начальной функции имеется потребность в проведении хотя бы одной процедуры ЗПТ в течение первых 7 суток после ТП. О дисфункции ПАТ принято говорить при повышении уровня креати-

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов группы I и II

Table 4. Comparative characteristics of patients in groups I and II

Параметр	Группа I, n=15	Группа II, n=72	p
Реципиент-обусловленные факторы			
Возраст*, лет	43 (33;51)	46 (42;54,5)	0,14
Мужской пол, n (%)	4 (26,7)	38 (52,8)	0,07
Женский пол, n (%)	11 (73,3)	34 (47,2)	
ИМТ*, кг/м ²	24 (18,5;26,7)	24,7 (21;28,3)	0,25
Заболевания, приведшие к ХБП 4–5-й стадии, n (%):			
Хронический гломерулонефрит	7 (46,7)	32 (44,4)	0,88
Гипертонический нефроангиосклероз	2 (13,3)	6 (8,3)	0,55
Поликистоз почек	1 (6,7)	11 (15,3)	0,39
Хронический пиелонефрит	1 (6,7)	4 (5,6)	0,88
Сахарный диабет 2-го типа	1 (6,7)	3 (4,2)	0,69
Нефропатия неясной этиологии	1 (6,7)	3 (4,2)	0,69
Нефропатия сочетанного генеза	0 (0)	5 (6,9)	0,30
ВАРМС	0 (0)	4 (5,6)	0,36
Сахарный диабет 1-го типа	2 (13,3)	2 (2,8)	0,08
Васкулит	0 (0)	3 (4,2)	0,43
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит	0 (0)	3 (4,2)	0,43
Амилоидоз	0 (0)	2 (2,8)	0,53
Периодическая болезнь	0 (0)	1 (1,4)	0,67
Системная красная волчанка	0 (0)	1 (1,4)	0,67
Нефропатия в исходе преэклампсии	0 (0)	1 (1,4)	0,67
ГД, n (%):	11 (73,3)	48 (66,7)	0,62
ПАПД, n (%):	4 (26,7)	12 (16,7)	0,37
Без ЗПТ, n (%)	0 (0)	12 (16,7)	0,09
О (I), n (%)	5 (33,3)	32 (44,4)	0,43
A (II), n (%)	7 (46,7)	27 (37,5)	0,51
B (III), n (%)	2 (13,3)	9 (12,5)	0,94
AB (IV), n (%)	1 (6,7)	4 (5,6)	0,88
Донор-обусловленные факторы			
Мужской пол, n (%)	14 (93,3)	53 (73,6)	0,10
Женский пол, n (%)	1 (6,7)	19 (26,4)	
Возраст донора*, лет	49 (36;56)	51 (41,5;57,5)	0,55
Доноры с констатированной смертью головного мозга, n (%):			
– ОНМК	8 (53,3)	49 (68,1)	0,28
– ЧМТ	7 (46,7)	21 (29,2)	0,19
Доноры с небьющимся сердцем, n (%)	0 (0)	2 (2,8)	0,53
Койко-дни донора в стационаре*, n (%):	1 (1;2)	1 (1;3)	0,49
Креатинин сыворотки крови донора*, мкмоль/л	90 (81;136)	89 (75;127)	0,66
Мочевина крови донора*, ммоль/л	7,3 (4,8;8,3)	6,6 (4,6;7,9)	0,72
Лейкоциты крови донора*, x10 ⁹ /л	12,4 (11,4;18,8)	13(10;18)	0,72
Факторы ТП			
Срок консервации ПАТ*, часы	12,5 (11;18)	15 (12;18)	0,16
Miss-match*, n	3 (3;4)	3 (3;4)	0,96
Индукционная ИСТ			
Моноклональные антитела (базиликсимаб), n (%)	9 (60)	39 (54,2)	0,69
Поликлональные антитела, n (%):			
– Антииммуноцитарный кроличий иммуноглобулин, n (%)	1 (6,7)	18 (25)	0,12
– Антииммуноцитарный лошадиный иммуноглобулин, n (%)	1 (6,7)	6 (8,3)	0,84
Без моно- и поликлональных антител, n (%)	4 (26,7)	9 (12,5)	0,17
Базисная ИСТ			
Такролимус, n (%)	10 (66,7)	55 (76,4)	0,44
Циклоспорин, n (%)	5 (33,3)	17 (23,6)	0,44
Препараты микофеноловой кислоты, n (%)	15 (100)	70 (97,2)	0,53
m-TOR ингибиторы, n (%)	0 (0)	2 (2,8)	0,53

Примечания: * – Me (Q₁;Q₃); ИМТ – индекс массы тела; ВАРМС – врожденная аномалия развития мочевыделительной системы; ГД – гемодиализ; ПАПД – программный амбулаторный перитонеальный диализ; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ТП – трансплантация почки; ПАТ – почечный аллогенный трансплантат; miss-match – степень несовпадения по 6 антигенам системы HLA в паре «донор-реципиент»; m-TOR ингибиторы – ингибиторы mammalian Target of Rapamycin (мишени рапамицина у млекопитающих)

нина сыворотки крови на не менее чем 20% от его исходного уровня и (или) появление выраженной протеинурии (содержание белка в суточной моче не менее чем 1 г/сут). Под первично нефункционирующим трансплантатом (ПНФТ) принято понимать ПАТ с отсутствующей с момента ТП функцией, но сохранным кровоснабжением, подтвержденным инструментальными методами исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография). Для постановки указанного диагноза необходимо проведение гистологического исследования ПАТ с целью исключения других причин утраты его функции [29].

Конечные точки исследования

Случаи возвращения к диализным методам ЗПТ, проведения повторной додиализной ТП и смертельные исходы с функционирующим ПАТ относили к событиям не цензурированной по смерти утрате ПАТ.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку проводили с применением статпакета Statistica for Windows v. 10.0, StatSoft Inc. (США), программы StatTech v. 4.8.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), статистического программирования на языке R и с помощью программы Microsoft Office Excel 2018, Microsoft (США). Нормальность распределения проверяли с применением критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывали границы 95% доверительного интервала [95% ДИ]. При отсутствии нормального распределения количественных данных указывали медиану (Me), нижний и верхний квартиль (Q_1 ; Q_3), при необходимости – максимальное и минимальное значение (min;max). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% ДИ для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона. При сравнении групп по качественным признакам применяли критерий Хи-квадрат Пирсона, по качественным бинарным признакам – двусторонний точный критерий Фишера. В случаях выявления статистически значимых различий частоты осложнений в исследуемых группах проводили сравнение групп попарно с помощью точного критерия Фишера. Анализ общей выживаемости

и функциональной выживаемости ПАТ проводили методом Каплана–Мейера (Kaplan–Meier estimator). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Этические аспекты проведения исследования

Учитывая ретроспективный характер исследования, его проведение не требовало одобрения локальным этическим комитетом (протоколы № 3-13 от 22.07.2013, № 4-22 от 26.04.2022). Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [30].

Результаты

Частота пересадки первично инфицированных ПАТ составила 4,5% (87/1923). Микроорганизмы, вызвавшие контаминацию перфузатов, были представлены 88 бактериальными штаммами и одним грибковым. Из 88 выделенных бактерий 51 относилась к грамположительным, 36 – к грамотрицательным, 1 – к анаэробной флоре. У 85 пациентов в перфузате ПАТ была выделена 1 бактериальная культура, у 2 пациентов – по две бактериальных культуры.

Таблица 5. Структура возбудителей, выделенных из перфузатов почечных трансплантатов

Table 5. The profile of pathogens isolated from renal graft perfusates

Микроорганизм	n	%
<i>Staphylococcus</i>	33	
<i>Staph. Coagulase Negative Group</i>	31	37,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	22	24,7
<i>Enterococcus spp</i>	6	6,7
<i>Escherichia coli</i>	6	6,7
Полиморфные грамположительные палочки	4	4,5
<i>Acinetobacter spp</i>	3	3,4
<i>Micrococcus spp</i>	3	3,4
<i>Enterobacter spp</i>	2	2,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2,2
<i>Streptococcus spp</i>	1	1,1
НГОБ	1	1,1
<i>Candida albicans</i>	1	1,1
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1	1,1
<i>Bacillus simplex</i>	1	1,1
<i>Bacillus species</i>	1	1,1
<i>Kocuria palustris</i>	1	1,1
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1	1,1
Итого	89	

Примечание: НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии

Структура возбудителей, выделенных из перфузатов ПАТ, представлена в табл. 5.

Клинически значимые инфекционные осложнения

Частота клинически значимых ИО после пересадки первично инфицированных ПАТ составила 17,2%. Сроки возникновения варьировали от 3 до 120 суток, медиана составила 9 (4;12) суток.

Таблица 6. Структура инфекционных осложнений у пациентов после пересадки первично инфицированного почечного трансплантата

Table 6. Infectious complications in patients after transplantation of a primarily infected kidney graft

Инфекционное осложнение	Сроки возникновения осложнения после ТП, сутки
Несостоятельность неоуретероцистоанастомоза инфекционного генеза*	3
Несостоятельность неоуретероцистоанастомоза инфекционного генеза*	3
Тромбоз вены ПАТ инфекционного генеза	4
Сепсис	4
Флегмона ложа ПАТ и переднемедиальной поверхности правого бедра. Сепсис	5
Воспалительный инфильтрат правого бедра, голени. Системная воспалительная реакция	6
Флегмона ложа ПАТ	7
Несостоятельность неоуретероцистоанастомоза инфекционного генеза (№2). Абсцесс малого таза. Системная воспалительная реакция	9
Острый пиелонефрит ПАТ	10
Инфекционно-некротическое поражение сосудов ПАТ, сосудистых анастомозов, наружной подвздошной артерии и наружной подвздошной вены с формированием гематомы ложа ПАТ	10
Несостоятельность неоуретероцистоанастомоза инфекционного генеза	11
Стриктура мочеточника ПАТ инфекционного генеза	12
Инфекция мочевыводящих путей	23
Абсцедирование ложа ПАТ. Разлитой гнойный перитонит. Системная воспалительная реакция	27
Стриктура мочеточника ПАТ инфекционного генеза	120

Примечание: * – осложнения, возникшие в одинаковые сроки у двух разных пациентов

Структура указанных осложнений представлена в табл. 6.

Исходы пересадки первично инфицированных почечных трансплантатов

Ранние исходы

С функционирующим ПАТ были выписаны 78 человек (89,7%), из них 59 (67,8%) – с адекватной функцией ПАТ, 19 (21,8%) – с дисфункцией ПАТ. Показатели креатинина сыворотки крови, мочевины крови и скорости клубочковой фильтрации у пациентов этих двух подгрупп составили 141 (120;191) мкмоль/л, 10 (7,6;14,3) ммоль/л и 48,3 (41,7;66) мл/мин соответственно. Двух пациентов (3,5%) выписали с нефункционирующим ПАТ для продолжения ЗПТ программным ГД на амбулаторном этапе лечения. Одному из них через год выполнили повторную ТП от посмертного донора, он был выписан с удовлетворительной функцией ПАТ. Семи пациентам (8,1%) выполнили госпитальное удаление ПАТ.

Таблица 7. Структура причин госпитального удаления почечных аллогенных трансплантатов у пациентов с первично-инфицированным почечным аллогенным трансплантатом

Table 7. The reasons for in-hospital removal of renal grafts in patients with a primarily infected renal graft

Причина удаления ПАТ	Сроки удаления трансплантата, сутки
Сепсис	4
Тромбоз ПАТ инфекционного генеза	4
Флегмона ложа ПАТ и бедра, септический некроз ПАТ, пневмония, сепсис	5
Флегмона бедра	6
Флегмона ложа ПАТ	7
Рецидивы несостоятельности неоуретероцистоанастомоза инфекционного генеза, абсцесс малого таза	9
Некроз сосудов ПАТ, подвздошных сосудов реципиента	10

Структура причин удаления ПАТ представлена в табл. 7.

Благодаря своевременной диагностике и эквивалентному клинической ситуации лечению не было ни одного смертельного исхода в исследуемой группе пациентов.

Отдаленные исходы

По состоянию на 01.04.2025 года насчитывали 75 живых пациентов исследуемой группы, сроки наблюдения составили 29,4 (11,7–106,2) месяца, у 65 из них ПАТ функционировал, у 10 – утра-

тил свою функцию (у 7 на госпитальном этапе, у 3 – в отдаленном периоде). В отдаленном послеоперационном периоде умерли 8 пациентов: 7 – с функционирующим ПАТ на момент смертельного исхода, 1 – с удаленным на госпитальном этапе ПАТ.

Общая выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов

Диаграммы общей выживаемости реципиентов, цензурированной и не цензурированной по

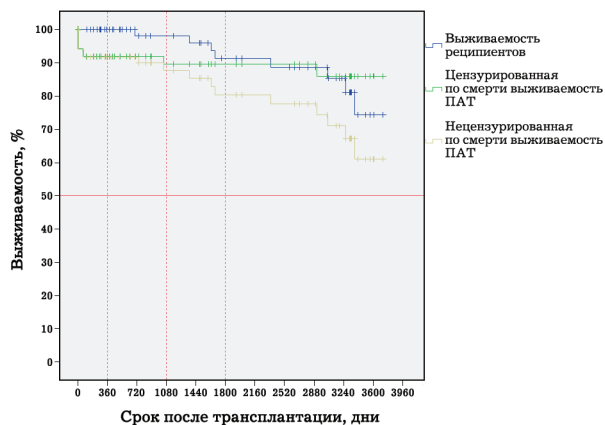


Рис. 1. Диаграммы общей выживаемости реципиентов, цензурированной и не цензурированной по смерти выживаемости почечных аллогенных трансплантатов. Период полужизни обозначен горизонтальной линией красного цвета. Вертикальными пунктирными линиями отмечены периоды 1 года, 3 лет и 5 лет после трансплантации почки

Fig. 1. Diagrams of overall recipient survival, death-censored and death-uncensored renal allograft survival rates. The half-life is indicated by the horizontal red line. The vertical dotted lines indicate the periods of 1 year, 3 years, and 5 years after kidney transplantation

смерти выживаемости ПАТ представлены на рис. 1.

Влияние клинически значимых инфекционных осложнений на исходы пересадки первично инфицированных почечных трансплантатов

Структура микроорганизмов, выделенных у пациентов группы I и II, представлена в табл. 8.

В группе I в перфузате статистически значимо чаще высевали *Enterobacter spp* ($p=0,002$) и *Achromobacter denitrificans* ($p=0,03$). Ранние и отдаленные исходы пересадки первично инфицированных ПАТ в исследуемых группах представлены в табл. 9.

Кроме того, были отмечены значимые отличия в общей не цензурированной (рис. 2) и цензури-

Таблица 8. Структура возбудителей, выделенных из перфузатов почечных трансплантатов у пациентов группы I и II

Table 8. The profile of pathogens isolated from renal transplant perfusates in patients of groups I and II

Микроорганизм	Группа I, n=15	Группа II, n=72	p
<i>Staphylococcus spp</i>	3 (20)	30 (41,7)	0,12
<i>Klebsiella pneumonia</i>	6 (40)	16 (22,2)	0,15
<i>Enterococcus spp</i>	0 (0)	6 (8,3)	0,25
<i>Escherichia coli</i>	2 (13,3)	4 (5,6)	0,29
Полиморфные грамположительные палочки	1 (6,7)	3 (4,2)	0,69
<i>Acinetobacter spp</i>	1 (6,7)	2 (2,8)	0,47
<i>Micrococcus spp</i>	0 (0)	3 (4,2)	0,43
<i>Enterobacter spp</i>	2 (13,3)	0 (0)	0,002
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0)	2 (2,8)	0,53
<i>Streptococcus spp</i>	0 (0)	1 (1,4)	0,67
НГОБ	0 (0)	1 (1,4)	0,67
<i>Candida albicans</i>	0 (0)	1 (1,4)	0,67
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1 (6,7)	0 (0)	0,03
<i>Bacillus simplex</i>	0 (0)	1 (1,4)	0,67
<i>Bacillus species</i>	0 (0)	1 (1,4)	0,67
<i>Kocuria palustris</i>	0 (0)	1 (1,4)	0,67
<i>Lactobacillus jensenii</i>	0 (0)	1 (1,4)	0,67

Примечание: НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии

рованной (рис. 3) по смерти выживаемости ПАТ в исследуемых группах.

Развитие ИО, исходя из данных нашего исследования, значимо не влияло на 1-летнюю выживаемость реципиентов, в обеих группах она составила 100%. На рис. 4 представлена общая выживаемость реципиентов исследуемых групп.

Обсуждение

На современном этапе сохраняется несоответствие между возможностями выполнения ТП и потребностью в этом виде лечения, это закономерно способствует увеличению числа пациентов в листах ожидания, что ожидаемо приводит к увеличению показателей летальности у данной категории больных [31–34]. Несмотря на совершенствование техники трансплантации и алгоритмов послеоперационного введения, появление новых иммуносупрессивных и антибактериальных препаратов, а также значительное увеличение показателей выживаемости реципиентов и трансплантатов, они далеки от идеальных.

Общая частота ИО после ТП в некоторых центрах может достигать 58%, при этом частота микозов может варьировать от менее чем 5 до 16,7%, а показатели бактериальных инфекций превышать 7,3% [35–39]. Сохраняющиеся трудности диагностики и лечения ИО обусловлены постоянно меняющейся эпидемиологией инфекций, растущей устойчивостью к противомикробным препаратам, неоптимальными методами микробиологического скрининга доноров органов [13, 40]. Ранние послеоперационные инфекции остаются значительной причиной заболеваемости и смертности реципиентов, а смерть с

Таблица 9. Ранние и отдаленные исходы лечения пациентов группы I и II

Table 9. Early and long-term outcomes for patients in groups I and II

Исходы	Группа I, n=15	Группа II, n=72	p
Начальная функция ПАТ			
Первичная функция ПАТ, n (%)	8 (53,3)	44 (61,1)	0,58
Отсроченная функция ПАТ, n (%)	7 (46,7)	28 (38,9)	0,58
Функция ПАТ на момент выписки из стационара			
Удовлетворительная функция ПАТ, n (%)	6 (40)	53 (73,6)	0,012
Дисфункция ПАТ, n (%)	3 (20)	15 (20,8)	0,91
Креатинин сыворотки крови*, мкмоль/л	145 (91;214,5)	143 (123;201)	0,004
Мочевина крови*, ммоль/л	9,5 (4,6;23,8)	10,2 (7,7;14,8)	0,007
Отсутствие функции ПАТ, n (%)	6 (40)	3 (4,2)	0,0000
Удаленный ПАТ, n (%)	6 (40)	1 (1,4)	0,000001
Функция ПАТ по состоянию на 01.04.2025			
Число доступных для наблюдения пациентов	14**	69**	
Живой пациент, n (%)	12	63	0,52
Живой, ПАТ функционирует, n (%)	6 (40)	59 (81,9)	0,0004
Живой, ПАТ не функционирует, n (%)	6 (40)	4 (5,6)	0,0001
Смертельный исход, n (%)	2	6	0,52
Умер с функционирующим ПАТ, n (%)	1 (6,7)	6 (8,3)	0,85
Умер с нефункционирующим ПАТ, n (%)	1 (6,7)	0 (0)	0,03

Примечания: * – Me (Q₁;Q₃); ПАТ – почечный аллогенный трансплантат; ** – число пациентов, доступных для оценки отдаленных результатов (1 пациент из группы I и 3 пациента из группы II сменили постоянное место жительства и оказались недоступны для связи)

функционирующим трансплантатом – наиболее

распространенной формой потери трансплантата [41–46].

Необоснованно малое внимание в доступной медицинской литературе уделено проблеме ИО, развившихся вследствие передачи инфекции от доноров. Под инфекцией, полученной от донора, понимают инфекцию, присутствующую у донора, которая передается одному или нескольким реципиентам. До сих пор имеются значительные трудности диагностики инфекции у донора и отсутствие общепризнанных рекомендаций по их лечению [3]. Принято выделять ожидаемую и неожиданную передачу возбудителя от донора реципиенту [47]. С целью выявления передачи возбудителя во многих центрах введена рутинная практика выполнения микробиологического

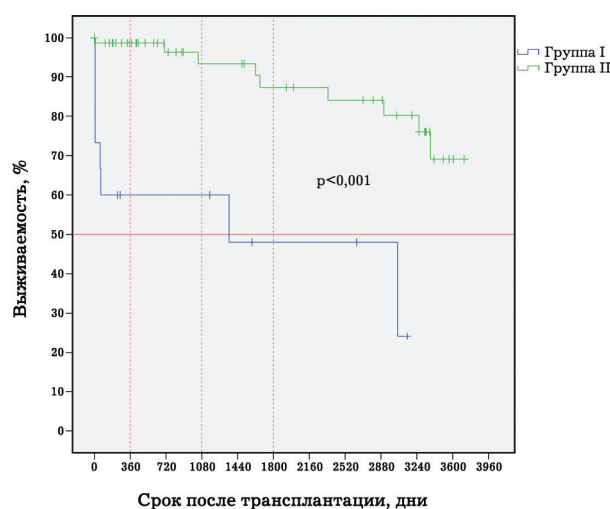


Рис. 2. Диаграммы общей не цензурированной по смерти выживаемости почечных трансплантатов у пациентов группы I и группы II. Период полужизни обозначен горизонтальной линией красного цвета. Вертикальными пунктирными линиями отмечены периоды 1, 3 и 5 лет после трансплантации почки

Fig. 2. Diagrams of overall death-uncensored renal allograft survival in patients of Group I and Group II. The half-life is indicated by the horizontal red line. The vertical dotted lines indicate the periods of 1, 3, and 5 years after kidney transplantation

исследования перфузата [48–49]. Однако даже при выявлении возбудителя доказательство донорского происхождения инфекции является трудной и достаточно дорогостоящей задачей.

Донорские инфекции остаются одной из основных проблем современной трансплантации солидных органов. В немногочисленных исследованиях сообщалось, что у пациентов с развившимися ИО после пересадки первично инфицированного ПАТ

при соответствующей антимикробной терапии могут быть достигнуты благоприятные исходы [50, 51]. Однако большинство ученых схожи во мнении, что донор-обусловленные инфекции сопровождаются достоверно более высокой заболеваемостью и смертностью реципиентов [52, 53]. Известно, что исходя из особенностей своего состава, перфузат зачастую поддерживает жизнь микроорганизмов и способствует их росту [18]. Частота выявления положительных микробиологических посевов перфузатов варьирует в широком диапазоне от 5 до 90%, однако частота ИО у этой категории пациентов колеблется в пределах 0,13–10%, при этом летальность может достигать 40% [54]. Согласно полученным нами данным,

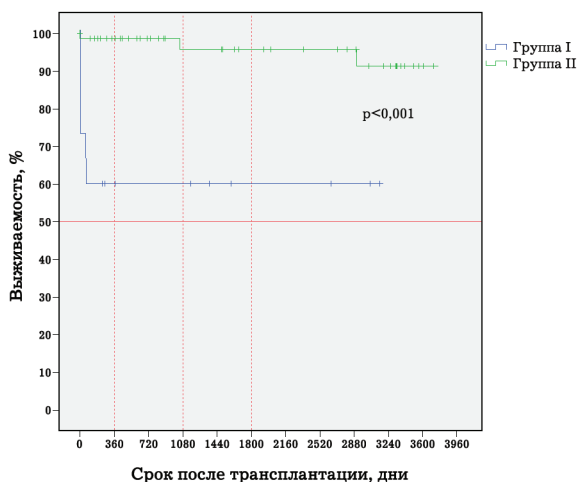


Рис. 3. Диаграммы общей цензурированной по смерти выживаемости почечных трансплантатов у пациентов группы I и группы II. Период полужизни обозначен горизонтальной линией красного цвета. Вертикальными пунктирными линиями отмечены периоды 1, 3 и 5 лет после трансплантации почки

Fig. 3. Diagrams of overall death-censored renal allograft survival in patients in Group I and Group II. The half-life is indicated by the horizontal red line. The vertical dotted lines indicate the periods of 1, 3, and 5 years after kidney transplantation

частота пересадки первично инфицированных ПАТ в отделении трансплантации почки и поджелудочной железы в период с 01.01.2015 года по 31.12.2024 года составила 4,52%.

К сожалению, даже на современном этапе сохраняются трудности выявления и лечения донор-обусловленных инфекций, а также достаточно высокие показатели летальности. До сих пор нет единого мнения относительно структуры возбудителей, контаминирующих перфузаты почки [54, 55]. Среди микроорганизмов, выде-

ленных из перфузатов ПАТ в проведенном нами исследовании, было 88 бактериальных штаммов и один грибковый. Бактерии были представлены 51 грамположительной бактерией, 36 граммотрицательной и одной анаэробной. Чаще всего ($n=85$) выделяли монокультуру, у 2 пациентов выделили

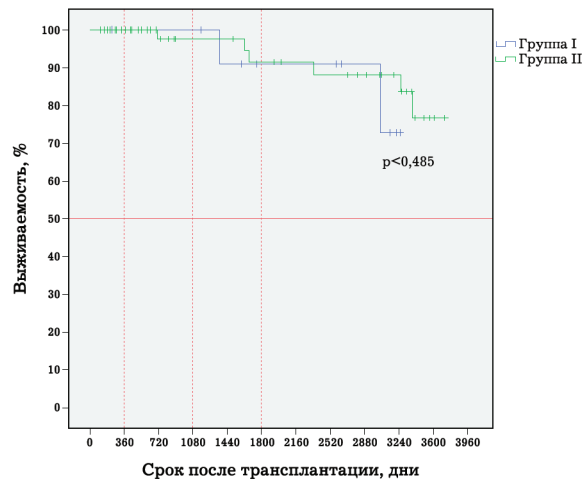


Рис. 4. Диаграммы общей выживаемости пациентов группы I и группы II. Период полужизни обозначен горизонтальной линией красного цвета. Вертикальными пунктирными линиями отмечены периоды 1 года, 3 лет и 5 лет после трансплантации почки

Fig. 4. Diagrams of overall patient survival rates for patients in Group I and Group II. The half-life is indicated by the horizontal red line. The vertical dotted lines indicate the periods of 1 year, 3 years, and 5 years after kidney transplantation

две бактериальных культуры. Более 75% выделенных микроорганизмов были представлены стафилококками, клебсиеллами, энтерококками и кишечными палочками.

Помимо прочего нет единого мнения относительно перечня факторов, значимо влияющих на частоту контаминации перфузата и развитие донор-обусловленной инфекции, а также ранние и отдаленные исходы ТП. Среди таких факторов принято выделять использование антибиотиков и ИО у донора, пожилой возраст донора, контаминацию патогенами группы ESKAPE (собирательный термин, составлен на основе первых букв возбудителей *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter species*), перфорацию кишечника во время изъятия органов, мультиорганное изъятие, использование перфузионной машины, возраст реципиентов, уровень их коморбидности [22, 26, 44].

Частота клинически значимых ИО у пациентов исследуемой группы составила 17,2%, медиана сроков возникновения – 9 (4;12) суток (табл. 6). Осложнения были представлены несостоятельностью неоуретероцистоанастомоза (n=4), с формированием абсцесса ложа ПАТ и разлитым гнойным перитонитом (n=1) или абсцессом малого таза (n=1); флегмоной ложа ПАТ (n=2), у одного из них с образованием флегмоны бедра; формированием стриктуры мочеточника (n=2); инфекционно-некротическим поражением сосудов ПАТ, сосудистых анастомозов и подвздошных сосудов реципиента (n=1); помимо этого отметили по 1 случаю развития острого пиелонефрита ПАТ, тромбоза вены ПАТ, воспалительного инфильтрата правого бедра и голени, а также развития тяжелой мочевой инфекции. У 3 реципиентов они сопровождались системной воспалительной реакцией, у 2 других реципиентов – развитием сепсиса.

Несмотря на относительно высокую частоту клинически значимых ИО, использованные алгоритмы диагностики и лечения позволили достичь удовлетворительных клинических результатов. Из 87 реципиентов первично инфицированного ПАТ 78 (89,7%) были выписаны с функционирующим ПАТ. Показатели азотистых шлаков (креатинина сыворотки крови, мочевины крови) и скорости клубочковой фильтрации у этих пациентов составили 141 (120;191) мкмоль/л, 10 (7,6;14,3) ммоль/л и 48,3 (41,7;66) мл/мин соответственно. Частота встречаемости ПНФТ в исследуемой группе составила 3,5%. Семи пациентам на госпитальном этапе с жизнесохраняющей функцией выполнили удаление ПАТ (табл. 7). По состоянию на 01.04.2025 года удалось выяснить судьбу 83 пациентов, из них 75 были живы, у 65 из них ПАТ

функционировал. В отдаленном послеоперационном периоде отметили утрату функции ПАТ у 3 реципиентов. Летальность в отдаленном периоде составила 9,6%, однако следует отметить, что у 7 умерших пациентов из 8 ПАТ функционировал на момент смертельного исхода. Таким образом, 1-летняя выживаемость реципиентов составила 100%, ПАТ – 92%.

Разделение пациентов на группы, исходя из наличия/отсутствия клинически значимых ИО, позволило изучить их влияние на ранние и отдаленные исходы первично инфицированных ПАТ. Так, развитие ИО значительно снижало вероятность выписки реципиентов с функционирующим ПАТ и вероятность функционирующего ПАТ в отдаленном послеоперационном периоде, а также повышало вероятность госпитального удаления ПАТ. Были выявлены факторы, значимо влиявшие на ранние и отдаленные результаты. К ним относились развитие клинически значимых ИО, сахарный диабет 2-го типа в качестве основного заболевания, приведшего к развитию ХБП 5-й стадии у реципиентов исследуемой группы.

Выводы

1. Частота пересадки первично инфицированных почечных трансплантатов составила 4,52%. В структуре микроорганизмов преобладали стафилококки, клебсиелла, энтерококки и кишечная палочка (суммарно 75%).

2. Частота клинически значимых инфекционных осложнений составила 17,2%. Их развитие значительно снизило раннюю ($p<0,001$) и отдаленную ($p<0,001$) выживаемость почечных трансплантатов, но не влияло на выживаемость реципиентов.

Список литературы/References

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. PMID: 27383068 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. PMID: 32061315 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
3. Jha V, Al-Ghamdi SMG, Li G, Wu MS, Stafylas P, Retat L, et al. Global economic burden associated with chronic kidney disease: a pragmatic review of medical costs for the Inside CKD research programme. *Adv Ther*. 2023;40(10):4405–4420. PMID: 37493856 <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02608-9>
4. Yang CW, Harris DCH, Luyckx VA, Nangaku M, Hou FF, Garcia Garcia G, et al. Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care. *Kidney Int Suppl* (2011). 2020;10(1):e24–e48. PMID: 32149007 <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2019.11.010>
5. Matesanz R, Mahillo B. The current situation regarding organ donation and transplantation in Europe. In: Figueiredo A, Lledó-García E. (eds.) *European Textbook on Kidney Transplantation*. Arnhem, Netherlands; 2017. p. 59–86.
6. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024;26(3):8–31. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2024;26(3):8–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2024-3-8-31>
7. Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, Brennan DC, Schold JD. Long-term kidney transplant graft survival-making progress when most needed. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2824–2832. PMID: 33346917 <https://doi.org/10.1111/ajt.16463>
8. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Bradbrook K, Larkin L, Weiss S, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2023;23(2 Suppl 1):S21–S120. PMID: 37132350 <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.02.004>
9. Morgan G, Goolam-Mahomed Z, Hodson J, Nath J, Sharif A. Recipient sex differences in kidney graft survival are influenced by donor sex and recipient age. *Exp Clin Transplant*. 2021;19(3):190–203. PMID: 33605196 <https://doi.org/10.6002/ect.2020.0112>
10. Nasic S, Peters B, Stegmayr B, Kenne Sarenmalm E, Afghahi H, Eriksson M. Sex-specific time trends of long-term graft survival after kidney transplantation – a registry-based study. *Ren Fail*. 2023;45(2):2270078. PMID: 37882045 <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2270078>
11. Cancino-López JD, Hernández-Aguilar U, Oribe-Aguilar DI, Rojas-Montiel D, Escobar-Nieto JÁ, Pineda-Morales M, et al. [Transplant patient and kidney graft survival in a retrospective cohort in Mexico]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2022;60(1):52–58. PMID: 35271225 (In Spanish).
12. Lewis JD, Sifri CD. Multidrug-resistant bacterial donor-derived infections in solid organ transplantation. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(6):18. PMID: 27115701 <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0526-9>
13. Fishman JA. From the classic concepts to modern practice. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 7):4–9. PMID: 24528498 <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12593>
14. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856–879. PMID: 28117944 <https://doi.org/10.1111/ajt.14208>
15. Benamu E, Wolfe CR, Montoya JG. Donor-derived infections in solid organ transplant patients: toward a holistic approach. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(4):329–339. PMID: 28538045 <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000377>
16. Mularoni A, Cona A, Campanella M, Barbera F, Medaglia AA, Cervo A, et al. Donor-derived carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients: Active surveillance enhances recipient safety. *Am J Transplant*. 2024;24(6):1046–1056. PMID: 38342183 <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.02.005>
17. Kaul DR. Donor-derived infection: epidemiology and outcomes. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(6):676–682. PMID: 23073622 <https://doi.org/10.1007/s11908-012-0300-6>
18. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R, Lepore M, Fop F, et al. Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(8):1253–1259. PMID: 16724336 <https://doi.org/10.1002/lt.20811>
19. Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ; American Society of Transplantation, Infectious Diseases Community of Practice, Donor-Derived Fungal Infection Working Group. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2414–2428. PMID: 22694672 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04100.x>
20. Malinis M, Boucher HW; AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13548. PMID: 30900327 <https://doi.org/10.1111/ctr.13548>
21. Oriol I, Sabé N, Tebé C, Veroux M, Boin IFSF, Carratalà J. Clinical impact of culture-positive preservation fluid on solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32(2):85–91. PMID: 29275111 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2017.11.003>
22. Corbel A, Ladrière M, Le Berre N, Durin L, Rousseau H, Frimat L, et al. Microbiological epidemiology of preservation fluids in transplanted kidney: a nationwide retrospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(4):475–484. PMID: 31382016 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.07.018>
23. Al Midani A, Hookham L, Banga N, Jones G, Collier S. The Value of perfusion fluid culture analysis in deceased donor renal transplants: a 10-year single-center experience. *Transplant Proc*. 2021;53(6):1808–1812. PMID: 33962779 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.03.023>
24. Li J, Su X, Li J, Wu W, Wu C, Guo P, et al. The association of organ preserva-

- tion fluid pathogens with early infection-related events after kidney transplantation. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2248. PMID: 36140649 <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092248>
25. Bertrand D, Pallet N, Sartorius A, Zahar JR, Soussan RS, Lortholary O, et al. Clinical and microbial impact of screening kidney allograft preservative solution for bacterial contamination with high-sensitivity methods. *Transpl Int*. 2013;26(8):795–799. PMID: 23734610 <https://doi.org/10.1111/tri.12130>
26. Mattana AM, Marra AR, Machado AM, Lopes Filho Gde J, Salzedas Netto AA, Gonzalez AM. Evaluation of the presence of microorganisms in solid-organ preservation solution. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(6):528–532. PMID: 22218510 <https://doi.org/10.1590/s1413-86702011000600005>
27. Yu X, Wang R, Peng W, Huang H, Liu G, Yang Q, et al. Incidence, distribution and clinical relevance of microbial contamination of preservation solution in deceased kidney transplant recipients: a retrospective cohort study from China. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(5):595–600. PMID: 30659919 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.040>
28. Isenberg HD. (eds.) *Clinical Microbiology. Procedures Handbook*. Washington, D.C.: American Society of Microbiology; 1992.
29. Hamed MO, Chen Y, Pasea L, Watson CJ, Torpey N, Bradley JA, et al. Early graft loss after kidney transplantation: risk factors and consequences. *Am J Transplant*. 2015;15(6):1632–1643. PMID: 25707303 <https://doi.org/10.1111/ajt.13162>
30. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. PMID: 24141714 <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
31. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1803–1805. PMID: 31566230 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz174>
32. Hernández D, Muriel A, Abaira V. Current state of clinical end-points assessment in transplant: key points. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;30(2):92–99. PMID: 26948088 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.02.003>
33. Lentine KL, Smith JM, Lyden GR, Miller JM, Dolan TG, Bradbrook K, et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2024;24(2S1):S19–S118. PMID: 38431360 <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.01.012>
34. Voora S, Adey DB. Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):866–879. PMID: 30981567 <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.031>
35. Kauffman CA, Freifeld AG, Andes DR, Baddley JW, Herwaldt L, Walker RC, et al. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis*. 2014;16(2):213–224. PMID: 24589027 <https://doi.org/10.1111/tid.12186>
36. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(3):220–229. PMID: 20113459 <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00492.x>
37. Suzuki Y, Kenjo A, Togano T, Yamamoto N, Ohto H, Kume H. Infectious diseases in solid organ transplant recipients: analysis of autopsied cases in Japan. *J Infect Chemother*. 2017;23(8):531–537. PMID: 28647177 <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.05.001>
38. Kauffman CA, Miceli MH. Histoplasmosis and blastomycosis in solid organ transplant recipients. *J Fungi (Basel)*. 2015;1(2):94–106. PMID: 29376901 <https://doi.org/10.3390/jof1020094>
39. Hemmersbach-Miller M, Alexander BD, Sudan DL, Pieper C, Schmader KE. Single-center analysis of infectious complications in older adults during the first year after kidney transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(1):141–148. PMID: 30353487 <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3405-5>
40. Piskorska K, Sikora M, Gołaś M, Dąbkowska M, Pączek L, Swoboda-Kopeć E. Invasive candidiasis serological diagnosis in solid organ transplant recipients. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(2):187–192. PMID: 26155122 <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.43721>
41. Prakash J, Ghosh B, Singh S, Soni A, Rathore SS. Causes of death in renal transplant recipients with functioning allograft. *Indian J Nephrol*. 2012;22(4):264–268. PMID: 23162269 <https://doi.org/10.4103/0971-4065.101245>
42. Siritip N, Nongnuch A, Dajsak-dipon T, Thongprayoon C, Cheungprasitporn W, Bruminhent J. Epidemiology, risk factors, and outcome of bloodstream infection within the first year after kidney transplantation. *Am J Med Sci*. 2021;361(3):352–357. PMID: 33309136 <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.011>
43. Sugi MD, Joshi G, Maddu KK, Dahiya N, Menias CO. Imaging of renal transplant complications throughout the life of the allograft: comprehensive multimodality review. *Radiographics*. 2019;39(5):1327–1355. PMID: 31498742 <https://doi.org/10.1148/rg.2019190096>
44. Skov Dalgaard L, Nørgaard M, Povlsen JV, Morrissey O, Jespersen B, Jensen-Fangel S. Risk and prognosis of bacteremia and fungemia among first-time kidney transplant recipients: a population-based cohort study. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(4):286–295. PMID: 27822975 <https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1248483>
45. Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular trends in infection-related mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):755–762. PMID: 29622669 <https://doi.org/10.2215/CJN.11511017>
46. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Alexander B, Brumble L, Freifeld A, et al.; TRANSNET Investigators. The epidemiology and outcomes of invasive Candida infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):921–931. PMID: 27643395 <https://doi.org/10.1111/tid.12613>
47. Fischer SA. Is this organ donor safe? Donor-derived infections in solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(3):495–506. PMID: 30146019 <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.04.001>
48. Grąt M, Ligocka J, Lewandowski Z, Barski K, Hołówo W, Skalski M, et al. Incidence, pattern and clinical relevance of microbial contamination of preservation fluid in liver transplantation. *Ann Transplant*. 2012;17(3):20–28. PMID: 23018252 <https://doi.org/10.12659/aot.883454>
49. Yansouni CP, Dendukuri N, Liu G,

Fernandez M, Frenette C, Paraskevas S, et al. Positive cultures of organ preservation fluid predict postoperative infections in solid organ transplantation recipients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(7):672–680. PMID: 22669228 <https://doi.org/10.1086/666344>

50. Ison MG, Grossi P; AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-derived infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 (Suppl 4):22–30. PMID: 23464995 <https://doi.org/10.1111/ajt.12095>

51. Mularoni A, Bertani A, Vizzini G, Gona F, Campanella M, Spada M, et al. Outcome of transplantation using organs from donors infected or colonized with carbapenem-resistant gram-

negative bacteria. *Am J Transplant.* 2015;15(10):2674–2682. PMID: 25981339 <https://doi.org/10.1111/ajt.13317>

52. Cai YS, Xiao H, Zhang S, Li M, Liang SM, Shi ZR, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection causing rupture of graft artery in solid organ recipients: case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(45):e17878. PMID: 31702658 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017878>

53. Kieslichova E, Protus M, Nemcova D, Uchytilova E. Single multidrug resistant Enterobacteriaceae donor-derived infection in four solid organ transplant recipients: a case report. *BMC Surg.*

2019;19(1):111. PMID: 31412850 <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0574-9>

54. Reticker A, Lichvar A, Walsh M, Gross AE, Patel S. The significance and impact of screening preservation fluid cultures in renal transplant recipients. *Prog Transplant.* 2021;31(1):40–46. PMID: 33297862 <https://doi.org/10.1177/1526924820978608>

55. Cotter MP, Smyth E, O’Gorman J, Browne S, Hickey DP, Humphreys H. Low predictive value of positive transplant perfusion fluid cultures for diagnosing postoperative infections in kidney and kidney-pancreas transplantation. *J Clin Pathol.* 2012;65(12):1132–1135. PMID: 22918888 <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-200918>

Информация об авторах

**Могели Шалвович
Хубутия**

акад. РАН, проф., д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>, khubutiyams@sklif.mos.ru
20% – разработка концепции и дизайна, утверждение окончательного варианта рукописи

**Денис Владимирович
Лоншаков**

врач хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-2232-7296>, lonshakovdv@sklif.mos.ru
20% – разработка концепции и дизайна, сбор материала, анализ и интерпретация данных для работы, написание статьи

**Аслан Галиевич
Балкаров**

канд. мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1396-7048>, balkarovag@sklif.mos.ru
10% – редактирование, внесение исправлений, проверка критически важного интеллектуального содержания

**Нонна Валерьевна
Шмарина**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-8199-905X>, shmarinanv@sklif.mos.ru
10% – разработка концепции и дизайна, сбор материала, анализ и интерпретация данных для работы, написание статьи

**Татьяна Витальевна
Черненко**

канд. мед. наук, заведующая научным отделением лаборатории клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-6167-7117>, chernenkayatv@sklif.mos.ru
10% – разработка концепции и дизайна, сбор материала, анализ и интерпретация данных для работы, написание статьи

**Владимир Витальевич
Кулабухов**

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-1769-7038>, kulabukhovvv@sklif.mos.ru
10% – редактирование, внесение исправлений, проверка критически важного интеллектуального содержания

**Илья Викторович
Дмитриев**

д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов им. В.П. Демикова МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>, dmitrieviv@sklif.mos.ru
20% – разработка концепции и дизайна, сбор материала, анализ и интерпретация данных для работы, написание статьи, редактирование, внесение исправлений, проверка критически важного интеллектуального содержания

Information about the authors

Mogeli Sh. Khubutiya

Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute "N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>, khubutyams@sklif.mos.ru
20%, concept and design development, approval of the final version of the manuscript

Denis V. Lonshakov

Surgeon, Kidney and Pancreas Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-2232-7296>, lonshakovdv@sklif.mos.ru
20%, concept and design development, data collection, data analysis and interpretation, writing the manuscript

Aslan G. Balkarov

Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), <https://orcid.org/0000-0002-1396-7048>, balkarovag@sklif.mos.ru
10%, editing, corrections, review for key intellectual content

Nonna V. Shmarina

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the V.P. Demikhov Department of Transplantation and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), <https://orcid.org/0000-0002-8199-905X>, shmarinanv@sklif.mos.ru
10%, concept and design development, data collection, data analysis and interpretation, writing the manuscript

Tatyana V. Chernenkaya

Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department, Clinical Microbiology Laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-6167-7117>, chernenkayav@sklif.mos.ru
10%, concept and design development, data collection, data analysis and interpretation, writing the manuscript

Vladimir V. Kulabukhov

Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy, and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0003-1769-7038>, kulabukhovvv@sklif.mos.ru
10%, editing, corrections, review for key intellectual content

Ilya V. Dmitriev

Dr. Sci. (Med.), Head of the Kidney and Pancreas Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the V.P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>, dmitrieviv@sklif.mos.ru
20%, concept and design development, data collection, data analysis and interpretation, writing the manuscript, editing, making corrections and review for key intellectual content

Статья поступила в редакцию 26.11.2025;
одобрена после рецензирования 05.12.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on November 26, 2025;
approved after reviewing on December 5, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025

Гистологический анализ тромбов в дифференциальной диагностике подтипов ишемического инсульта

А.Г. Комарова, А.А. Шаваров✉, Е.И. Закурдаев,
К.Е. Ерошкин, А.В. Араблинский, З.А. Багателья

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

✉ Автор, ответственный за переписку: Андрей Анатольевич Шаваров, доц., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела Наука ММНКЦ им. С.П. Боткина, shavarov@yahoo.com

Аннотация

Актуальность. Несмотря на комплексное диагностическое обследование, в 23–40% случаев причина ишемического инсульта (ИИ) остается нераспознанной. Внедрение эндоваскулярной тромбэктомии открыло возможность морфологического анализа тромботических масс.

Цель. Сравнить гистологическое строение тромбов у пациентов с разными подтипами острого ИИ.

Материал и методы. Для анализа при выполнении аспирационной тромбэктомии тромботические массы были извлечены у 107 пациентов с ИИ. Оценивались связи с клиническими и операционными параметрами.

Результаты. Содержание эритроцитов, фибрина, детрита и лейкоцитов в извлеченных тромбах было сопоставимым у пациентов с разными подтипами ИИ. У пациентов с кардиоэмболическим ИИ и ИИ неустановленной этиологии количество плазмоцитов в тромбе было статистически значимо больше, чем у лиц с атеротромботическим ИИ (10 (6;13) против 6 (4;9) клеток, $p=0,020$; 10 (5;18) против 6 (4;9) клеток, $p=0,035$ соответственно).

Выводы. Количественная оценка состава тромбов может применяться у пациентов в дифференциальной диагностике кардиоэмболического и атеротромботического ИИ. Большая часть ИИ неустановленной этиологии имеет кардиоэмболическое происхождение.

Ключевые слова: инсульт, этиология, тромбэктомия, тромб, плазмоциты

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Комарова А.Г., Шаваров А.А., Закурдаев Е.И., Ерошкин К.Е., Араблинский А.В., Багателья З.А. Гистологический анализ тромбов в дифференциальной диагностике подтипов ишемического инсульта. *Трансплантология*. 2026;18(1):67–79. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-67-79>

Histological analysis of thrombi for differential diagnosis of ischemic stroke subtypes

A.G. Komarova, A.A. Shavarov✉, E.I. Zakurdaev, K.E. Eroshkin, A.V. Arablinsky, Z.A. Bagatelia

Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin,
5 2nd Botkinskiy Dr., Moscow 125284 Russia

✉Corresponding author: Andrey A. Shavarov, Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Science Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, shavarov@yahoo.com

Abstract

Background. Despite a complex diagnostic evaluation, the cause of ischemic stroke (IS) remains unidentified in 23-40% of cases. The implementation of endovascular thrombectomy has created the opportunities for morphological analysis of thrombotic masses.

Objective. To compare the histological structure of thrombi in patients (pts) with different subtypes of acute IS.

Material and methods. For analysis, thrombotic masses were extracted from 107 pts with IS during aspiration thrombectomy. The relationships with clinical and procedural parameters were assessed.

Results. Fractions of erythrocytes, fibrin, detritus and leukocytes in the extracted thrombi were comparable in patients with different subtypes of IS. In pts with cardioembolic IS and IS of undetermined etiology, the plasma cell count in thrombi was statistically significantly higher than in pts with atherothrombotic IS (10 (6;13) vs. 6 (4;9) number of cells, $p=0.020$; 10 (5;18) vs. 6 (4;9) number of cells, $p=0.035$, respectively).

Conclusions. Quantitative examination of clot content may be used to distinguish between different IS subtypes. We suppose on the notion that the majority of IS of undetermined etiology was associated with cardioembolic source.

Keywords: stroke, etiology, thrombectomy, clot, plasma cells

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was conducted without sponsorship

For citation: Komarova AG, Shavarov AA, Zakurdaev EI, Eroshkin KE, Arablinsky AV, Bagatelia ZA. Histological analysis of thrombi for differential diagnosis of ischemic stroke subtypes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):67–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-67-79>

ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИИ – ишемический инсульт
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
Me (Q_1 ; Q_3) – медиана (нижний и верхний квартили)
МРТ – магнитно-резонансная томография
САД – систолическое артериальное давление
ССК – свертывающая система крови
ТИА – транзиторная ишемическая атака

ФП – фибрилляция предсердий
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
mRS – шкала Рэнкина
NIHSS – шкала оценки тяжести ишемического инсульта (National Institutes of Health Stroke Scale)
TOAST – международная классификация патогенетического подтипа Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Введение

Рутинные методы обследования, несмотря на их разноплановость, в 23–40% случаев не позволяют установить этиологию ишемических инсультов (ИИ) [1–2]. В клинической практике с ИИ неустановленной этиологии связан спектр крупных проблем, одна из которых включает вторичную профилактику инсульта. Исследования последних лет показали, что после ИИ неустановленной этиологии риск повторного острого мозгового события в течение первого года может достигать 9,5% [3]. Полное объяснение высокой частоты повторных инсультов в настоящее время не представлено, поэтому более глубокое изу-

чение основных характеристик ИИ неустановленной этиологии с использованием передовых методов диагностики имеет решающее значение для улучшения лечения пациентов и профилактики инсультов.

Эндоваскулярная тромбэктомия не только кардинально изменила подходы к лечению пациентов с острым ИИ [4, 5], но и открыла возможность нового направления исследований при инсультах, основанного на изучении состава извлеченных тромботических масс [6]. Проведенные исследования оценивали базисные морфологические компоненты тромбов, и на этой основе предпринимались попытки классифика-

ции подтипов ИИ, однако результаты этих работ противоречивы [7–10].

Целью нашего исследования являлось сопоставление у пациентов с различными подтипами ИИ гистологического состава тромбов в отношении фибрина, эритроцитов, детрита, их пропорции, лейкоцитов, лимфоцитов, а также гранулоцитов и плазмоцитов.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 107 пациентов с острым ИИ и полным диагностическим обследованием, подписавших информированное согласие, которым была выполнена эндоваскулярная тромбэктомия с использованием аспирационного катетера (Sofia [МикроВеншион, США] или AXS Catalyst [Страйкер Нейроваскуляр, США]) и стент-ретривера (Trevor [Страйкер Нейроваскуляр, США] или Solitaire [Медтроник, США]). Во всех случаях удаление тромба выполнено методом аспирации [11, 12] в соответствии с текущими рекомендациями [13]. Эффективность восстановления кровотока оценивали при помощи модифицированной версии шкалы лечения при церебральной ишемии mTICI (Treatment in Cerebral Ischemia), по которой степени 2b–3 рассматриваются как успешная реперфузия [4, 5, 13].

В окончательный анализ были включены 90 пациентов, чьи образцы тромбов имели необходимое качество для гистологического исследования (табл. 1).

Риск системных тромбоэмболических осложнений рассчитывали у всех пациентов до момента наступления острого мозгового события вне зависимости от наличия фибрилляции предсердий (ФП) по шкале CHA₂DS₂VASc (C – сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка, H – артериальная гипертензия, A₂ – возраст старше 75 лет, D – сахарный диабет, S₂ – инсульт/ТИА/системная тромбоэмболия, V – сосудистые заболевания, A – возраст 65–74 года, S – женский пол) [13].

Этиологию ИИ устанавливали в соответствии с международной классификацией патогенетических подтипов Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [14], и она была определена на основе всей диагностической и клинической информации, доступной для каждого пациента, включая лабораторные тесты, компьютерную томографию (КТ) головного мозга, КТ-ангиографию и магнитно-резонансную томо-

графию (МРТ), транскраниальную и экстракраниальную дуплексную сонографию, стандартную электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях и 48-часовую ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ). Полное диагностическое обследование определялось при наличии, по крайней мере, любой визуализирующей методики исследования головного мозга (КТ или МРТ) и экстракраниальных сосудов (ангиография, КТ-ангиография или дуплексная сонография), продленной ЭКГ, трансторакальной и (или) транспищеводной ЭхоКГ.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ишемическим инсультом с выполненной эндоваскулярной тромбэктомией

Table 1. Clinical and demographic characteristics of ischemic stroke patients who underwent endovascular thrombectomy

Показатель	n=90
Возраст, годы, Me (Q ₁ ;Q ₃)	75 (65;82)
Пол (м), n (%)	40 (44)
ИМТ, кг/м ² , Me (Q ₁ ;Q ₃)	26,3 (23,9;30,8)
Курение, n (%)	9 (10)
Артериальная гипертензия, n (%)	84 (96)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (18)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	15 (17)
Сахарный диабет, n (%)	16 (18)
Фибрилляция предсердий, n (%)	51 (57)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	14 (16)
Хроническая болезнь почек, n (%)	12 (14)
Активный рак, n (%)	12 (14)
Дислипидемия, n (%)	88 (98)
ЧСС, уд./мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	83 (74;92)
САД, мм рт.ст., Me (Q ₁ ;Q ₃)	148 (136;174)
ДАД, мм рт.ст., Me (Q ₁ ;Q ₃)	90 (80;105)
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы, Me (Q ₁ ;Q ₃)	3 (2;4)
NIHSS при поступлении, баллы, Me (Q ₁ ;Q ₃)	16 (11;21)
Тромболитическая терапия, n (%)	21 (24)
TOAST классификация, n (%):	
– атеротромботический	12 (13)
– кардиоэмболический	41 (46)
– другой этиологии	2 (2)
– неуточненный	35 (39)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление; NIHSS – шкала оценки тяжести National Institutes of Health Stroke Scale; TOAST – международная классификация патогенетического подтипа Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

После двух полных неврологических обследований тяжесть ИИ оценивали по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [15]. Для оценки функциональных исходов применяли модифицированную шкалу Рэнкина (mRS) в течение 30 дней после выписки [16].

Гистологическое исследование. Извлеченные тромботические массы немедленно фиксировали в 10% фосфатном буферном растворе формалина с последующим направлением на гистопатологическое исследование. В патологоанатомической лаборатории материал тромботических масс распределяли в кассеты, он проходил этапы гистологической проводки, заливки в парафин, микрономии, окраски гематоксилином и эозином. На каждом стеклопрепарате размещали 2–3 среза, выполненных на разной глубине парафинового блока. Готовые стеклопрепараты сканировали в гистосканере, полученные изображения анализировал патолог.

На начальных этапах морфологического исследования тромботических масс также проводили гистохимическую окраску по Ван-Гизону, однако так как ни в одном тромбе признаков организации не было выявлено, от этой методики исследования было решено отказаться.

При оценке гистологии тромботических масс оценивали соотношение фибрина к эритроцитам, тем самым определяли характер строения тромба: эритроцитарный, фибриновый, смешанный (рис. 1).



Рис. 1. Варианты строения тромба: а) эритроцитарный, б) фибриновый, с) смешанный. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение $\times 5$)

Fig. 1. Variants of thrombus structure: a) erythrocytic; b) fibrinous, c) mixed. Stained with hematoxylin and eosin (magnification $\times 5$)

В случае эритроцитарного тромба количество эритроцитов было более 60%, а фибрина менее 40%. Фибриновые тромбы, наоборот, имели более 60% фибриновых волокон и менее 40% эритроцитов. Смешанные тромбы характеризовались примерно равным соотношением эритроцитов и фибрина.

Оценивали и среднее количество воспалительных клеток в одном поле зрения высокой мощности. В основной массе это были нейтрофилы, иногда встречались эозинофилы, реже лимфоциты и плазмциты (рис. 2). Некротический детрит в оценке не учитывали.

Первичная конечная точка была определена как различие в гистологическом составе тромбов пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами инсульта.

Статистическая обработка результатов исследования. Статистическую обработку данных исследования проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics версия 26.0. Для описания количественных производных использовали медиану и нижний и верхний квартили ($Me (Q_1; Q_3)$). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. При сравнении количественных признаков в подгруппах пациентов применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. О различиях качественных признаков судили по критериям χ^2 и точному критерию Фишера. Для анализа взаимосвязей между показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для расчета оптимального порогового значения параметров, чувствительности и специфичности анализировали ROC-кривые (AUC). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

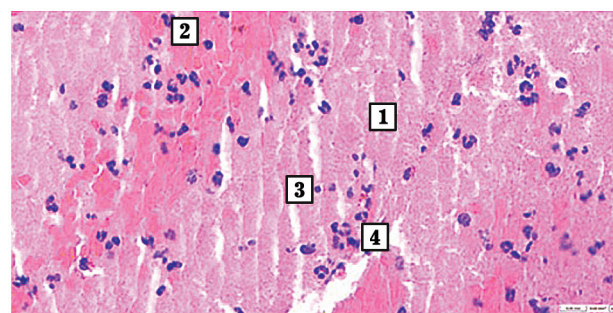


Рис. 2. Клеточный состав тромба: 1 – фибрин, 2 – эритроцит, 3 – лимфоцит, 4 – скопление нейтрофильных гранулоцитов. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение высокой мощности $\times 80$)

Fig. 2. Cellular content of thrombus: 1, fibrin; 2, erythrocyte; 3, lymphocyte; 4, cluster of neutrophilic granulocytes. Stained with hematoxylin and eosin (high power magnification $\times 80$)

Результаты

Сопоставление гистологического состава тромбов у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами инсультов

По классификации TOAST «другая этиология» инсульта у 1 пациента (1%) была связана с диссекцией правой внутренней сонной артерии, а у 1 (1%) – с истинной полицитемией. Последний из этих двух пациентов был исключен из дальнейшего анализа, а первый вследствие схожего механизма тромбообразования при анализе был объединен с лицами с атеротромботическим подтипом инсульта.

Пациенты с кардиоэмболическим инсультом были на 12 лет старше пациентов с атеротромботическим инсультом ($p < 0,001$), первые характеризовались статистически значимо меньшей долей лиц мужского пола (37% против 77% соответственно, $p = 0,024$) (табл. 2).

ФП была документирована у 40 пациентов (98%) с кардиоэмболическим инсультом и только у 1 пациента (8%) в группе атеротромботического инсульта ($p < 0,001$, статистически значимо). Несмотря на то что балльность по шкале CHA₂DS₂VASc была статистически значимо выше у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, тяжесть острого мозгового события по шкале NIHSS в сравниваемых группах была сопоставима ($p = 0,419$).

Интервенционные параметры, включая срок от появления симптомов до начала операции, ее продолжительность, количество аспираций тромботических масс и степень восстановления перфузии по шкале mTICI были сопоставимы в обеих группах сравнения.

Во всех случаях признаков организации тромбов не было выявлено. Процентный вклад фибрина, эритроцитов и детрита в состав тромбов, а также тип тромбов, выделенных на основании вышеуказанных характеристик, не имели статистически значимых различий в группах с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами инсульта (табл. 3).

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по количеству и составу лейкоцитов.

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики и параметры оперативного вмешательства у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами инсульта

Table 2. Clinical and demographic characteristics and surgical intervention parameters in patients with cardioembolic and atherothrombotic stroke subtypes

Показатель	Инсульт		p
	Кардиоэмболический (n=41)	Атеротромботический (n=13)	
Возраст, годы, Me (Q ₁ ;Q ₃)	77 (73;85)	65 (58;72)	<0,001
Пол (м), n (%)	15 (37)	10 (77)	0,023
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы, Me (Q ₁ ;Q ₃)	4 (3;5)	2 (2;5)	0,024
NIHSS при поступлении, баллы, Me (Q ₁ ;Q ₃)	19 (12;21)	13 (11;22)	0,419
Тромболитическая терапия, n (%)	8 (19)	4 (31)	0,453
Срок до реперфузии, мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	225 (191;330)	205 (155;266)	0,168
Длительность операции, мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	45 (30;61)	53 (39;71)	0,213
Пассажи тромбоаспирации, n, Me (Q ₁ ;Q ₃)	2 (1;2)	2 (1;2)	0,913
Реперфузия mTICI, n(%):			0,062
– 2b ст.	1 (2)	3 (23)	
– 3 ст.	40 (98)	10 (77)	

Таблица 3. Сравнение гистологических характеристик тромбов у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами инсульта

Table 3. Comparison of thrombi histological characteristics in patients with cardioembolic and atherothrombotic stroke subtypes

Показатель	Инсульт		p
	Кардиоэмболический (n=41)	Атеротромботический (n=13)	
Фибрин, %, Me (Q ₁ ;Q ₃)	30 (18;48)	40 (20;65)	0,428
Эритроциты, %, Me (Q ₁ ;Q ₃)	60 (45;72)	50 (25;75)	0,465
Детрит, %, Me (Q ₁ ;Q ₃)	5 (5;10)	5 (5;10)	0,730
Тип тромба, n (%):			0,504
– эритроцитарный	22 (54)	5 (38)	
– фибриновый	7 (17)	4 (31)	
– сочетанный	12 (29)	4 (31)	
Лейкоциты, n (%):			0,109
– 1–100 клеток*	12 (29)	8 (61)	
– 101–200 клеток*	22 (54)	4 (31)	
– более 200 клеток*	7 (17)	1 (8)	
Нейтрофилы, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	94 (68;120)	60 (22;152)	0,250
Эозинофилы, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	3 (2;6)	3 (1;9)	0,983
Макрофаги, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	1 (0;3)	1 (0;1)	0,403
Лимфоциты, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	29 (18;50)	15 (6;55)	0,100
Плазмоциты, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	10 (6;13)	6 (4;9)	0,020

Примечание: * – увеличение высокой мощности (×80)

Единственным выявленным статистически значимым различием являлось более высокое содержание плазмоцитов в тромбах у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, чем у пациентов с атеротромботическим инсультом (10 (6;13) против 6 (4;9), $p=0,020$).

С целью дифференцирования кардиоэмболического и атеротромботического подтипов инсульта при построении ROC-кривых было получено пороговое значение плазмоцитов не менее 7 (AUC 0,716 (95% ДИ (доверительный интервал) [0,555–0,876]), $p=0,020$, чувствительность 70,7%, специфичность 30,8%) (рис. 3).

Сопоставление гистологического состава тромбов у пациентов с неуточненным и атеротромботическим подтипами инсульта

Как видно из табл. 4, количество мужчин среди пациентов с неуточненным подтипом инсульта была статистически значимо ниже, чем среди лиц с атеротромботическим инсультом (40% против 77%, $p=0,049$).

По другим клиническим и интервенционным показателям статистически значимых различий установлено не было. Состав тромботических масс также был сопоставим в группах сравнения, за исключением большего количества плазмоцитов у пациентов с инсультом неуточненной этиологии, чем у пациентов с атеротромботическим инсультом (табл. 5).

У пациентов с кардиоэмболическим и неуточненным подтипами инсульта количество плазмоцитов было сравнимым ($p=0,715$) так же, как и другие характеристики тромбов.

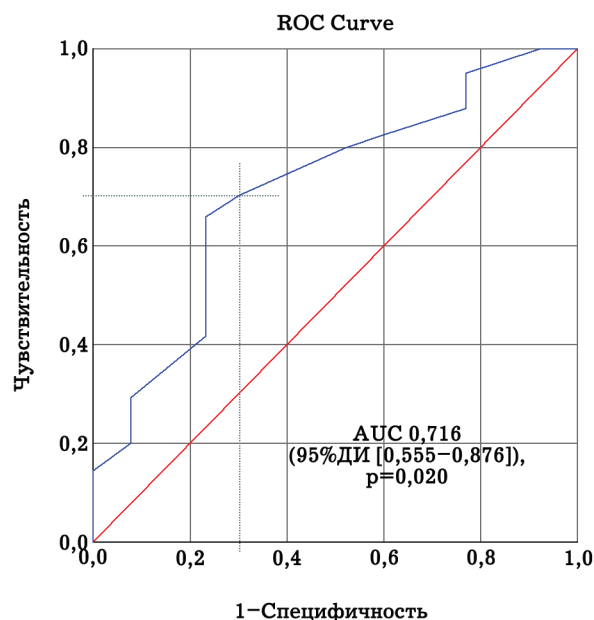


Рис. 3. ROC-кривая порогового значения плазмоцитов в тромбах пациентов с ишемическим инсультом для дифференцирования кардиоэмболического и атеротромботического подтипов инсульта

Fig. 3. ROC curve of the threshold value of plasma cells in thrombi of ischemic stroke patients for differentiating cardioembolic and atherothrombotic stroke subtypes

С учетом установленных при анализе различий было выполнено сопоставление количества плазмоцитов в тромбе у пациентов с инсультом ($n=90$) в зависимости от медианы возраста и пола, не выявившее статистически значимых различий: возраст менее 75 лет против возраста не

Таблица 4. Клинико-демографические характеристики и параметры оперативного вмешательства у пациентов с неуточненным и атеротромботическим подтипами инсульта

Table 4. Clinical and demographic characteristics and surgical intervention parameters in patients with unspecified and atherothrombotic stroke subtypes

Показатель	Инсульт		p
	Неуточненной этиологии (n=35)	Атеротромботический (n=13)	
Возраст, годы, Ме (Q ₁ ;Q ₃)	72 (58;81)	65 (58;72)	0,140
Пол (м), n (%)	14 (40)	10 (77)	0,049
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы, Ме (Q ₁ ;Q ₃)	3 (2;4)	2 (2;5)	0,369
NIHSS при поступлении, баллы, Ме (Q ₁ ;Q ₃)	15 (7;19)	13 (11;22)	0,659
Тромболитическая терапия, n (%)	9 (26)	4 (31)	0,728
Срок до реперфузии, мин, Ме (Q ₁ ;Q ₃)	240 (176;501)	205 (155;266)	0,146
Длительность операции, мин, Ме (Q ₁ ;Q ₃)	69 (39;99)	53 (39;71)	0,338
Пассажи тромбоспирации, n, Ме (Q ₁ ;Q ₃)	2 (1;2)	2 (1;2)	0,669
mTICI, n (%):			0,098
– 2b ст.	0	3 (23)	
– 3 ст.	35 (100)	10 (77)	

Таблица 5. Сравнение гистологических характеристик тромбов у пациентов с неуточненным и атеротромботическим подтипами инсульта

Table 5. Comparison of histological characteristics of thrombi in patients with unspecified and atherothrombotic stroke subtypes

Показатель	Инсульт		p
	Неуточненной этиологии (n=35)	Атеротромботический (n=13)	
Фибрин, %, Me (Q ₁ ;Q ₃)	45 (20;64)	40 (20;65)	0,802
Эритроциты, %, Me (Q ₁ ;Q ₃)	48 (30;70)	50 (25;75)	0,782
Детрит, %, Me (Q ₁ ;Q ₃)	5 (5;10)	5 (5;10)	0,751
Тип тромба, n (%):			0,915
– эритроцитарный	14 (40)	5 (38)	
– фибриновый	10 (29)	4 (31)	
– сочетанный	11 (31)	4 (31)	
Лейкоциты, n (%):			0,057
– 1–100 клеток*	9 (26)	8 (61)	
– 101–200 клеток*	16 (46)	4 (31)	
– более 200 клеток*	10 (28)	1 (8)	
Нейтрофилы, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	91 (56;128)	60 (22;152)	0,317
Эозинофилы, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	3 (1;7)	3 (1;9)	0,788
Макрофаги, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	2 (0;4)	1 (0;1)	0,136
Лимфоциты, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	35 (17;60)	15 (6;55)	0,116
Плазмоциты, количество клеток*, Me (Q ₁ ;Q ₃)	10 (5;18)	6 (4;9)	0,035

Примечания: * – увеличение высокой мощности (×80)

менее 75 лет – 9 (6;12) и 9 (5;12) соответственно (p=0,983); мужчины против женщин – 9 (6;12) и 9 (5;13) соответственно (p=0,756).

При корреляционном анализе связи между тромболитической терапией и характером компонентов тромбов не было обнаружено. Установлена корреляционная связь количества плазматических клеток в тромбах с количеством пассажей тромбоэкстракции (r=0,287; p=0,056), активным раком (r=-0,239, p=0,027), САД (r=0,301, p=0,045) и ДАД (r=0,339, p=0,023).

Обсуждение

Кардиоэмболический, атеротромботический и лакунарный инсульты являются наиболее частыми подтипами острого ИИ [17]. В отличие от лакунарного инсульта, который может быть диагностирован «у постели больного», разграничение кардиоэмболического и атеротромботического подтипов инсульта у пациентов на основании клинической картины и результатов инструментальных исследований весьма затруднительно, так как не существует «золотого стандарта», позволяющего выяснить его причину в каждом случае.

Внедрение методов эндоваскулярной тромбоэктомии увеличило долю пациентов с благоприятным исходом после обширных ИИ, вызванных

окклюзией крупной мозговой артерии, как правило, вследствие эмболии [4, 5]. Наиболее часто источником возникновения такой окклюзионной тромбоэмболии являются внутренняя сонная артерия, ушко левого предсердия или левый желудочек. Однако у значительной части пациентов, несмотря на широкий спектр обследований, не представляется возможным определить патогенетический подтип острого мозгового события, и оно расценивается как неуточненный или эмболический инсульт из неустановленного источника. Это создает неопределенность в отношении выбора тактики оптимальной вторичной профилактики, поскольку недифференцированный подход к лечению пациентов с инсультами неустановленной этиологии непрямыми оральными антикоагулянтами не показал пользы в рандомизированных клинических исследованиях [18–20].

Одним из диагностических подходов в решении этой проблемы является гистологическое исследование тромботических эмболов, полученных в результате тромбоэктомии [6–9]. Поскольку опыт в этой области ограничен, оптимальная методология изучения материала тромбоэмболов остается неизвестной [10, 21].

В ряде исследований изучали связь между гистологическим составом и происхождением извлеченных тромбов [6–9]. Большинство работ сосредоточивалось в основном на количествен-

ной оценке эритроцитов и фибрина и показало противоречивые результаты. Если в нескольких исследованиях тромбы у пациентов с кардиоэмболическим инсультом характеризовались большим количеством эритроцитов и меньшим количеством фибрина по сравнению с тромбами пациентов с атеротромботическим инсультом [9, 22, 23], то в других исследованиях сообщали противоположные данные [24, 25] или вообще не обнаруживали никакой связи [26, 27].

Данные о лейкоцитах также остаются разноречивыми. Разные исследователи указывают на отсутствие ассоциации между содержанием лейкоцитов и этиологией инсульта [8, 9, 26, 27], тогда как другие подчеркивают более высокое содержание лейкоцитов у пациентов с кардиоэмболическим инсультом [7, 8].

S. Duffy et al. показали, что состав тромботических масс, извлеченных в ходе первых двух пассажей тромбэктомии, содержит значительно больше эритроцитов и меньше фибрина в сравнении с тромбами, полученными при последующих попытках, что указывает на то, что тромбы, богатые эритроцитами, легче удалить, чем тромбы, богатые фибрином [26]. В другой работе T. Voeckh-Behrens et al. продемонстрировали, что большее количество лейкоцитов в тромбе связано с большим количеством проходов для удаления тромба [7]. Мы отметили тенденцию к повышению количества плазмоцитов при увеличении пассажей тромбэкстракции ($r=0,287$; $p=0,056$).

В нашей работе в большинстве случаев тромбоаспирацию выполняли в два прохода с восстановлением у всех пациентов адекватной перфузии mTICI 2b–3 ст. в окклюзированных мозговых артериях. Ввиду отсутствия признаков организации все извлеченные тромбы были расценены как свежие и количественно содержали больше эритроцитов, чем фибрина, однако эти различия были статистически незначимыми так же, как и при попытке типирования тромбов (эритроцитарный/фибриновый/смешанный).

Таким образом, на основании содержания эритроцитов, фибрина, детрита, лейкоцитов в тромбах мы не смогли выделить определенный подтип ИИ, что, с одной стороны, согласуется с данными ряда авторов [8, 9, 26, 27], а с другой, отсутствие различий в указанных компонентах тромба, возможно, определяется разными методами окрашивания и количественной оценки материала, а также описанными выше особенностями процедуры эндовакулярной тромбэкстракции.

Тромболитические препараты через свертывающую систему крови (ССК) могут влиять на гистологический состав тромба, однако в нашей работе не было выявлено связи тромболитической терапии с клеточными компонентами тромбов.

Являясь основной целью антиагрегантной терапии, тромбоциты активно участвуют в тромбообразовании. В двух исследованиях обнаружили, что тромбы при кардиоэмболическом инсульте содержат большее количество тромбоцитов по сравнению с тромбами при атеротромботическом инсульте [25, 28], тогда как другие авторы писали об обратном [29]. В разных исследованиях не выявили связи между этиологией инсульта и уровнем тромбоцитов в тромбах [9, 27].

В единичных работах изучали связь количества гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в тромботических массах с этиологией инсульта, но общие выводы на данный момент остаются фрагментарными и предварительными [8, 27, 30, 31]. Так, например, в работе P.B. Sporns et al., в которой иммуногистохимическими методами проанализированы кластеры ко-рецепторов дифференциации CD3, CD20 и CD68/KiM1P, не было обнаружено статистически значимых различий в содержании Т- и В-лимфоцитов в тромботических массах между таковым у пациентов с кардиоэмболическим ($n=77$) и некардиоэмболическим ($n=46$) подтипами инсульта, тем не менее макрофагов (CD68/KiM1P) в тромбах количественно было больше у первых (3,0 (0,5;18,0) против 1,0 (0,5;5,0) соответственно, $p=0,061$) [8]. В другом исследовании процент макрофагов в тромбах был статистически значимо выше у лиц при кардиоэмболическом инсульте (0,9% (0,1–3,3%)), чем при атеротромботическом (0,3% (0,1–3,8%), $p=0,021$) или неуточненном (0,4% (0,0–5,2%), $p=0,037$) подтипе инсульта [32].

Взаимосвязь между ССК, воспалением и иммунной системой хорошо известна [33]. Моноциты являются важным источником тканевого фактора, инициирующим внешний путь ССК [34]. Их двунаправленное взаимодействие с тромбоцитами и эндотелием усиливает формирование фибрина при тромбозе [35]. В процессе тромбообразования тромбоциты усиливают адгезию лимфоцитов [36, 37]. Выявленные нами корреляционные связи количества плазмоцитов в тромбах с САД и ДАД, возможно, опосредуются через эндотелиальную функцию и повышение напряжения сдвига.

Результаты нашего исследования подтверждают, что гистологическую оценку можно успешно применять для дифференцирования кардиоэмболического и атеротромботического патогенеза тромбообразования у пациентов с ИИ. Мы впервые продемонстрировали, что содержание плазмочитов в извлеченных тромбах статистически значимо выше у пациентов с кардиоэмболическим, чем атеротромботическим инсультом. Выполненный ROC-анализ установил оптимальное пороговое количество плазмочитов в извлеченном тромбе – не менее 7, определяющее этиологическую принадлежность пациентов к кардиоэмболическому подтипу ИИ с чувствительностью 70,7% и специфичностью 30,8%. Площадь под ROC-кривой, равная 0,716 (95% ДИ [0,533–0,867], $p=0,020$), свидетельствует о диагностической значимости модели.

Медиана содержания плазмочитов в тромботических массах была статистически значимо больше у лиц с неуточненным подтипом инсульта, чем у пациентов с атеротромботическим инсультом ($p=0,035$), и одинакова в сравнении с пациентами с кардиоэмболическим инсультом ($p=0,715$). Одной из возможных причин неустановленного источника тромбоэмболии при ИИ могут являться активные злокачественные опухоли [38], которые наблюдали у 12 пациентов (14%) в нашем исследовании. В этой связи интересным представляется тот факт, что пациенты с активным раком характеризуются меньшим количеством плазмочитов в тромбе, на что указывает обратная корреляционная связь «рак–плазмочиты» ($r=-0,239$, $p=0,027$). Трансторакальная, а при подозрениях в 14 случаях выполненная транспищеводная ЭхоКГ не выявили функционирующего открытого овального окна ни у одного пациента.

Все вышесказанное позволяет говорить нам о том, что источником тромбоэмболии в артерии мозга у пациентов с неуточненной этиологией инсульта в большинстве случаев, вероятно, являются левые камеры сердца, а не атеросклеротические бляшки сонных артерий, что согласуется с результатами исследований с окрашиванием тромбов гематоксилином и эозином [7, 8]. Наше заключение совпадает с выводами других авторов о том, что частота выявления ФП у пациентов с неуточненной этиологией инсульта существенно увеличивается при комбинировании методов продленной ЭКГ-регистрации [39].

К ограничениям исследования следует отнести, во-первых, относительно небольшое количество пациентов в группе с атеротромботическим ИИ. Во-вторых, мы не выполняли иммуногистохимическое исследование, которое позволяет точнее типировать клетки. Поэтому открытым остается вопрос, являются ли клетки, выявленные нами при микроскопии в тромбах, плазмочитами или плазмочитоидными лимфоцитами. Но это не снижает ценность диагностической находки. В-третьих, использование внутривенных тромболитических препаратов могло изменить образцы. Фрагментированный при экстракции материал не всегда может соответствовать целой структуре тромба. Нельзя также исключить образование некоторых тромбов при внутриартериальных катетерных манипуляциях, однако тромбоэмболические осложнения при церебральной ангиографии отмечаются редко, в 1–2% случаев. Достоинством нашего исследования является анализ, основанный на полной диагностической информации о пациентах, включая клеточный состав тромбов.

Выводы

1. Свежие тромбы, извлеченные при эндоваскулярной тромбоэкстракции, при различных подтипах острого ишемического инсульта имеют схожие гистологические характеристики за исключением содержания плазмочитов, которое было статистически значимо выше у пациентов с кардиоэмболическим инсультом, чем атеротромботическим (10 (6;13) против 6 (4;9) клеток соответственно, $p=0,020$).

2. Полученная модель с пороговым значением плазмочитов не менее 7 клеток и площадью под ROC-кривой, равной 0,716 (95% ДИ [0,555–0,876], $p=0,020$) позволяет дифференцировать кардиоэмболический и атеротромботический подтипы инсульта с чувствительностью 70,7% и специфичностью 30,8%.

3. Статистически значимое различие по медианному количеству плазмочитов в аспирированных тромбах при инсульте неуточненной этиологии и атеротромботическом инсульте (10 (5;18) против 6 (4;9) клеток соответственно, $p=0,035$) указывает на кардиоэмболическое происхождение большинства инсультов неуточненной этиологии.

Список литературы/References

1. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–1203. PMID: 19246709 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529883>
2. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR, et al. Embolic strokes of undetermined source: prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016;11(5):526–533. PMID: 27256472 <https://doi.org/10.1177/1747493016641967>
3. George J, Sylaja PN, Sreedharan SE. Recurrence of cryptogenic (ESUS) strokes in the first year: predictors and outcome – a South Indian Study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2023;26(5):728–732. PMID: 38022488 https://doi.org/10.4103/aian.aian_282_23
4. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11–20. PMID: 25517348 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019–1030. PMID: 25671798 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>
6. Aliena-Valero A, Baixauli-Martin J, Torregrosa G, Tembl JI, Salom JB. Clot composition analysis as a diagnostic tool to gain insight into ischemic stroke etiology: a systematic review. *J Stroke*. 2021;23(3):327–342. PMID: 34649378 <https://doi.org/10.5853/jos.2021.02306>
7. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, Neff F, Scheipl F, Pelisek J, et al. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1864–1871. PMID: 27197854 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013105>
8. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Minnerup J, Zoubi T, et al. Ischemic stroke: what does the histological composition tell us about the origin of the thrombus? *Stroke*. 2017;48(8):2206–2210. PMID: 28626055 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016590>
9. Kim SK, Yoon W, Kim TS, Kim HS, Heo TW, Park MS. Histologic analysis of retrieved clots in acute ischemic stroke: correlation with stroke etiology and gradient-echo MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(9):1756–1762. PMID: 26159515 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4402>
10. Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, Hacke W, Liebeskind D, Majoie CBLM, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(6):529–534. PMID: 27166383 <https://doi.org/10.1136/neurint-surg-2016-012391>
11. Анисимов КВ, Манчуров ВН, Скрипник ДВ, Шамалов НА, Васильева ЕЮ, Шпектор АВ. Технические аспекты эндоваскулярного лечения ишемического инсульта. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;5(1):30–42. Anisimov KV, Manchurov VN, Skripnik DV, Shamalov NA, Vasilieva EYu, Shpector AV. Technical aspects of endovascular treatment of ischemic stroke. *Endovaskulyarnaya khirurgiya = Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2018;5(1):30–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2018-5-1-30-42>
12. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tom-sick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650–2663. PMID: 23920012 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001972>
13. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1 [Дата обращения 18 декабря 2025 г.]. *Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults*. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1 [Accessed December 18, 2025]. (In Russ.).
14. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. PMID: 7678184 <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
15. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH stroke scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126–131. PMID: 10408548 <https://doi.org/10.1212/wnl.53.1.126>
16. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–607. PMID: 3363593 <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
17. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*. 1992;23(4):486–491. PMID: 1561677 <https://doi.org/10.1161/01.str.23.4.486>
18. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasper SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. PMID: 29766772 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>
19. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. PMID: 31091372 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>
20. Poli S, Meissner C, Baezner HJ, Kraft A, Hillenbrand F, Hobohm C, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS) randomized trial – update of patient characteristics and study timeline after interim analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(S1):ehab724.2070. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2070>
21. De Meyer SF, Andersson T, Baxter B, Bendszus M, Brouwer P, Brinjikji W, et al; Clot Summit Group. Analyses of thrombi in acute ischemic stroke: a consensus statement on current knowledge and future directions. *Int J Stroke*. 2017;12(6):606–614. PMID: 28534706 <https://doi.org/10.1177/1747493017709671>
22. Simons N, Mitchell P, Dowling R, Gonzales M, Yan B. Thrombus composition in acute ischemic stroke: a histopathological study of thrombus extracted by endovascular retrieval. *J Neuroradiol*. 2015;42(2):86–92. PMID: 24560545 <https://doi.org/10.1016/j.neu>

rad.2014.01.124

23. Shin JW, Jeong HS, Kwon H-J, Song KS, Kim J. High red blood cell composition in clots is associated with successful recanalization during intra-arterial thrombectomy. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0197492. PMID: 29782513 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197492>
24. Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, Mizutani A, Kitano Y, Seguchi M, et al. Erythrocyte-rich thrombus is associated with reduced number of maneuvers and procedure time in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2018;8(1):39–49. PMID: 29402828 <https://doi.org/10.1159/000486042>
25. Ahn S, Hong R, Choo I, Heo JH, Nam HS, Kang HG, et al. Histologic features of acute thrombi retrieved from stroke patients during mechanical reperfusion therapy. *Int J Stroke*. 2016;11(9):1036–1044. PMID: 27056965 <https://doi.org/10.1177/1747493016641965>
26. Duffy S, McCarthy R, Farrell M, Thomas S, Brennan P, Power S, et al. Per-pass analysis of thrombus composition in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *Stroke*. 2019;50(5):1156–1163. PMID: 31009342 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197492>
27. Novotny J, Oberdieck P, Titova A, Pelisek J, Chandraratne S, Nicol P, et al. Thrombus NET content is associated with clinical outcome in stroke and myocardial infarction. *Neurology*. 2020;94(22):e2346–e2360. PMID: 32434865 <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009532>
28. Nouh A, Mehta T, Hussain M, Song X, Ollenschleger M. Clot composition of embolic strokes of undetermined source: a feasibility study. *BMC Neurol*. 2020;20(1):383. PMID: 33087070 <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01969-w>
29. Fitzgerald S, Dai D, Wang S, Douglas A, Kadirvel R, Layton KF, et al. Platelet-rich emboli in cerebral large vessel occlusion are associated with a large artery atherosclerosis source. *Stroke*. 2019;50(7):1907–1910. PMID: 31138084 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024543>
30. Schuhmann MK, Gunreben I, Kleinschnitz C, Kraft P. Immuno-histochemical analysis of cerebral thrombi retrieved by mechanical thrombectomy from patients with acute ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):298. PMID: 26927082 <https://doi.org/10.3390/ijms17030298>
31. Kaesmacher J, Boeckh-Behrens T, Simon S, Maegerlein C, Kleine JF, Zimmer C, et al. Risk of thrombus fragmentation during endovascular stroke treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(5):991–998. PMID: 28279987 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5105>
32. Goebel J, Gaida BJ, Wanke I, Kleinschnitz C, Koehrmann M, Forsting M, et al. Is histologic thrombus composition in acute stroke linked to stroke etiology or to interventional parameters? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(4):650–657. PMID: 28279987 <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6467>
33. Granger V, Faille D, Marani V, Noel B, Gallais Y, Szely N, et al. Human blood monocytes are able to form extracellular traps. *J Leukoc Biol*. 2017;102(3):775–781. PMID: 28465447 <https://doi.org/10.1189/jlb.3MA0916-411R>
34. Shantsila E, Lip GY. The role of monocytes in thrombotic disorders. Insights from tissue factor, monocyte-platelet aggregates and novel mechanisms. *Thromb Haemost*. 2009;102(5):916–924. PMID: 19888530 <https://doi.org/10.1160/TH09-01-0023>
35. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aro-novitz M, Benjamin C, Hsu YM, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature*. 1992;359(6398):848–851. PMID: 1279433 <https://doi.org/10.1038/359848a0>
36. Hu H, Zhu L, Huang Z, Ji Q, Chatterjee M, Zhang W, Li N. Platelets enhance lymphocyte adhesion and infiltration into arterial thrombus. *Thromb Haemost*. 2010;104(6):1184–1192. PMID: 20838746 <https://doi.org/10.1160/TH10-05-0308>
37. Li N, Ji Q, Hjelm Dahl P. Platelet-lymphocyte conjugation differs between lymphocyte subpopulations. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):874–881. PMID: 16634758 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01817.x>
38. Bhat A, Mahajan V, Chen HHL, Gan GCH, Pontes-Neto OM, Tan TC. Embolic stroke of undetermined source: approaches in risk stratification for cardioembolism. *Stroke*. 2021;52(12):e820–36. PMID: 34706562 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034498>
39. Kalarus Z, Mairesse GH, Sokal A, Boriani G, Sredniawa B, Casado-Arroyo R, et al. Searching for atrial fibrillation: looking harder, looking longer, and in increasingly sophisticated ways. An EHRA position paper. *Europace*. 2023;25(1):185–198. PMID: 36256580 <https://doi.org/10.1093/europace/euac144>
40. Kaufmann TJ, Huston J 3rd, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR, Kallmes DF. Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients. *Radiology*. 2007;243(3):812–819. PMID: 17517935 <https://doi.org/10.1148/radiol.2433060536>

Информация об авторах

**Анна Григорьевна
Комарова**

канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части (РСЦ) ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0002-5844-1648>, bellis-06@mail.ru
30% – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, систематизация данных

**Андрей Анатольевич
Шаваров**

доц., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела Наука ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0003-3929-431X>, shavarov@yahoo.com
30% – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Евгений Иванович
Закурдаев**

канд. мед. наук, врач патологоанатом, ответственный за биопсийный раздел работы патолого-анатомического отделения ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0001-8613-9609>, ezakurdaev@yandex.ru
20% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, подготовка иллюстраций, редактирование текста статьи

**Кирилл Евгеньевич
Ерошкин**

врач-невролог неврологического отделения ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0002-6903-9996>, erosh.kir@gmail.com
10% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, подготовка иллюстраций, редактирование текста статьи

**Александр Владимирович
Араблинский**

д-р мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0002-2117-5016>, alexar-card@mail.ru
5% – получение данных для анализа, редактирование текста статьи

**Зураб Антонович
Багателя**

проф., д-р мед. наук, первый заместитель директора ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>, bagateliaz@mail.ru
5% – редактирование текста статьи, внесение исправлений, утверждение окончательного варианта рукописи

Information about the authors

Anna G. Komarova	Cand. Sci. (Med.), Head of Regional Vascular Center, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0002-5844-1648 , bellis-06@mail.ru 30%, development of the study design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, making corrections, data systematization
Andrey A. Shavarov	Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Science Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, http://orcid.org/0000-0003-3929-431X , shavarov@yahoo.com 30%, 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
Eugeny I. Zakurdaev	Cand. Sci. (Med.), Forensic Pathologist, Responsible for Biopsy Section, Pathology Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0001-8613-9609 , ezakurdaev@yandex.ru 20 %, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, preparing illustration, editing the text of the article
Kirill E. Eroshkin	Neurologist, Neurology Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0002-6903-9996 , erosh.kir@gmail.com 10%, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data
Alexander V. Arablinsky	Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Roentgen-Surgical Diagnostics and Management, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0002-2117-5016 , alexar-card@mail.ru 5%, obtaining data for analysis, editing the text of the article
Zurab A. Bagatelia	Prof., Dr. Sci. (Med.), 1 st Deputy Director, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0001-5699-3695 , bagateliaz@mail.ru 5%, editing, making corrections, approval of the final version of the manuscript

Статья поступила в редакцию 16.07.2025;
одобрена после рецензирования 22.07.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on July 16, 2025;
approved after reviewing on July 22, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025

Эффективность ванкомицина в лечении рефрактерного к стандартной и биологической терапии язвенного колита у реципиентов печени

Т.О. Смирнова^{✉1}, В.Е. Сюткин^{1,2}, О.В. Паринов¹, С.Э. Восканян¹,
В.И. Карпенкова¹, Е.А. Соловьева¹, В.В. Рудаков¹

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: Татьяна Олеговна Смирнова, врач-гастроэнтеролог отделения терапии/гастроэнтерологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, fedorovato@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии. До 80% пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) имеют сопутствующие воспалительные заболевания кишечника. Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным способом лечения терминальных стадий хронических диффузных заболеваний печени. Лечение ЯК является сложной задачей, особенно у пациентов, перенесших трансплантацию печени и получающих иммуносупрессивную терапию. Микробиота играет важную роль в патогенезе ЯК, хотя данные об эффективности антибиотиков при лечении ЯК ограничены. Мы описываем эффект перорального приема ванкомицина у трех реципиентов печени с ЯК, рефрактерных к традиционной и биологической терапии.

Цель. Продемонстрировать эффективность перорального приема ванкомицина в лечении рефрактерного ЯК у реципиентов печени.

Материал и методы. Представлены наблюдения за тремя реципиентами трансплантата печени с рефрактерным к стандартной и биологической терапии течением язвенного колита, получавших ванкомицин перорально 6 месяцев.

Результаты. Достигнута ремиссия рефрактерного язвенного колита у реципиентов печени пероральным приемом ванкомицина.

Выводы. Пероральный прием ванкомицина в ряде случаев может привести к клинической и эндоскопической ремиссии язвенного колита у реципиентов, у которых стандартная и биологическая терапия ЯК оказались неэффективны.

Ключевые слова: ванкомицин, трансплантация печени, язвенный колит

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Смирнова Т.О., Сюткин В.Е., Паринов О.В., Восканян С.Э., Карпенкова В.И., Соловьева Е.А. и др. Эффективность ванкомицина в лечении рефрактерного к стандартной и биологической терапии язвенного колита у реципиентов печени. *Трансплантология*. 2026;18(1):80–90. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-80-90>

The effectiveness of vancomycin in the treatment of ulcerative colitis refractory to standard and biological therapy in liver transplant recipients

T.O. Smirnova^{✉1}, V.E. Syutkin^{1,2}, O.V. Parinov¹, S.E. Voskanyan¹,
V.I. Karpenkova¹, E.A. Solovyova¹, V.V. Rudakov¹

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

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

✉Corresponding author: Tatiana O. Smirnova, Gastroenterologist, Gastroenterology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, fedorovato@mail.ru

Abstract

Background. Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology. Up to 80% of patients with primary sclerosing cholangitis have concomitant inflammatory bowel disease. Liver transplantation is the only curative treatment for end-stage chronic diffuse liver diseases. Treatment of UC is challenging, especially in patients who underwent liver transplantation and receive immunosuppressive therapy. Microbiota plays an important role in the pathogenesis of UC, although data on the efficacy of antibiotics in the treatment of UC are limited. We describe the effect of oral vancomycin treatment in three liver transplant recipients with UC refractory to conventional and biological therapy. All three patients achieved clinical remission and mucosal healing with oral vancomycin orally. Oral vancomycin treatment was well tolerated and resulted in sustained clinical and endoscopic remission in all three patients. **Objective.** To demonstrate the efficacy of oral vancomycin in the treatment of refractory ulcerative colitis in liver transplant recipients.

Material and methods. The article presents observations of three liver transplant recipients with ulcerative colitis refractory to standard and biological therapy, who received vancomycin orally for 6 months.

Results. Remission of refractory ulcerative colitis in liver recipients was achieved by taking vancomycin orally.

Conclusion. Oral vancomycin administration in some cases lead to clinical and endoscopic remission of ulcerative colitis in recipients in whom standard and biological therapy for UC have not been effective.

Keywords: vancomycin, ulcerative colitis, liver transplantation

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was conducted without sponsorship

For citation: Smirnova TO, Syutkin VE, Parinov OV, Voskanyan SE, Karpenkova VI, Solovyova EA, et al. The effectiveness of vancomycin in the treatment of ulcerative colitis refractory to standard and biological therapy in liver transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):80–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-80-90>

АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
в/в кап. – внутривенно капельно
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ИК – ингибитор кальциневрина
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
Лц – лейкоциты
ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ПЦР – полимеразная цепная реакция
СРБ – С-реактивный белок
ТП – трансплантация печени
Тц – тромбоциты
ЦМВ – цитомегаловирус
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЯК – язвенный колит
Hb – гемоглобин

Введение

Язвенный колит (ЯК) часто ассоциируется с такими заболеваниями печени, как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит, а также с целым рядом других заболеваний печени – неалкогольной жировой болезнью, вирусными гепатитами [1]. До 80% пациентов с ПСХ

имеют сопутствующие воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [2].

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным способом лечения терминальных стадий хронических диффузных заболеваний печени. После ТП все реципиенты получают поддерживающую иммуносупрессивную терапию (ИСТ), направленную на предотвращение отторжения трансплантата. Несмотря на ИСТ, у некоторых пациентов может развиваться

ухудшение течения ЯК, развитие ЯК de novo или рефрактерность ЯК к биологическим препаратам. Согласно результатам систематического обзора, выполненного исследователями из Клиники Мейо (Рочестер, США), который включал 14 исследований течения ВЗК после ТП по поводу ПСХ, ухудшение ранее выявленного ВЗК наблюдалось у 30% реципиентов; у остальных имело место либо стабильное течение (39%), либо улучшение течения заболевания (31%) [3]. В последующем та же группа авторов сообщила о необходимости усиления терапии ВЗК в 37% случаев, тогда как стабильное течение было отмечено у 57% пациентов и улучшение – у остальных 6% реципиентов [4]. Наличие ЯК после ТП (ЯК, диагностированный до ТП без колэктомии, или ЯК, диагностированный после ТП) было связано со значительно более частым рецидивом ПСХ по сравнению с отсутствием ЯК после трансплантации (без ЯК или колэктомии до ТП) – 19,2% по сравнению с 8,2% ($p=0,001$) [5]. M. Peverelle et al. (2020) показали, что активное течение ЯК после ТП является фактором риска рецидива ПСХ (64% по сравнению с 18%), увеличивает риск колоректального рака (21% по сравнению с 3%) и инфекционных осложнений (острый холангит, клостридиальная инфекция и др. (27% по сравнению с 8%) по сравнению с пациентами без ВЗК или с его легким течением.

В то же время ремиссия ЯК после ТП ассоциировалась со снижением риска рецидива ПСХ по сравнению с реципиентами, у которых после ТП наблюдалось тяжелое течение ЯК. То есть активность ЯК после ТП является важным модифицируемым фактором риска рецидива ПСХ в трансплантате печени [6].

Биологическая терапия произвела революцию в лечении ВЗК за последние два десятилетия, однако рандомизированных клинических исследований, посвященных лечению ВЗК у пациентов, перенесших ТП, не проводилось. Согласно действующим рекомендациям, препаратами выбора в лечении ВЗК являются средства, действие которых направлено преимущественно на подавление иммунного ответа в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки [7]. Специфика лечения ЯК у пациентов, перенесших ТП, в клинических рекомендациях (рекомендации Европейской Ассоциации гепатологов (EASL) [8], рекомендации Европейского общества трансплантации солидных органов ESOT [9], Европейской организации по борьбе с болезнью Крона и колита

ЕССО [10], Американской гастроэнтерологической ассоциации AGA [11]), не отражена.

Мы представляем три случая ЯК у пациентов после ТП, резистентных к стандартной и биологической терапии, у которых удалось добиться клинической и эндоскопической ремиссии пероральным приемом ванкомицина, длительность приема у всех трех пациентов составила 24 недели.

Клинический случай 1

Мужчина Х., 1984 года рождения с 2008 года диарея, к врачам не обращался. В 2013 году в связи с появлением примеси крови в стуле впервые обследован, выявлено увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, по данным колоноскопии – изменения, характерные для ЯК (язвенные дефекты слизистой правых отделов, смазанность сосудистого рисунка, контактная кровоточивость). Гистологическое заключение не предоставлено. Начал прием месалазина 3 г/сут, урсодезоксихолевой кислоты, азатиоприна 100 мг/сутки без клинического ответа (с 2008 по 2015 год сохранялась диарея). В 2015 году назначена терапия ритуксимабом, достигнута клиническая ремиссия ЯК. В октябре 2015 года в связи с появлением желтухи и кожного зуда был госпитализирован в отделение хирургии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Результаты обследования представлены в табл. 1.

Был диагностирован цирроз печени в исходе ПСХ, подтвержденный результатами магнитно-резонансной холангиографии. Ритуксимаб был отменен. 14.12.2015 года была выполнена трансплантация правой доли печени от родственного донора с формированием бигепатикоэнтероанастомоза на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Получал такролимус 8 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сутки, урсодезоксихолевую кислоту 750 мг/сутки. После ТП клинических признаков активности ЯК не было отмечено, терапию месалазином не получал. В августе 2019 года появились клиничко-эндоскопические признаки активного ЯК (Schroeder 2). Была возобновлена терапия месалазином в дозе 4 г/сут без клинического ответа. Была начата терапия Ведолизумабом в дозе 300 мг внутривенно капельно (в/в кап.), далее внутривенное введение осуществлялось через 2 и 6 недель после первого введения. Клинического улучшения отмечено не было, однако терапия была продолжена в дозе 300 мг в/в кап. 1 раз в 8 недель до сентября 2023 года. В связи с ухудшением состояния в ноябре 2023 года был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Пациент предъявлял жалобы на жидкий стул до 10–12 раз в сутки, примесь крови в кале, слабость, невозможность набрать вес.

Эндоскопическая активность ЯК соответствовала Schroeder 2. При гистологическом исследовании

Таблица 1. Лабораторные показатели и лечение пациента Х.

Table 1. Laboratory parameters and treatment of patient Kh.

Параметры	2013 год	14.12.15 год	2019 год	10.11.23 год	12.04.24 год	22.10.24 год
Индекс активности ЯК, Мейо, баллы		ТП		7	7	1
СРБ мг/л				19,2	8,5	4,8
Концентрация такролимуса, нг/мл				6,2	8,5	3,8
ЩФ, Е/л	1062			655	888	677
АЛТ, Е/л				86	111	113
АСТ, Е/л				59	99	87
Нб, г/л				126	122	152
Лц/Тц, 10 ⁹ /л				16,2/562	11,3/598	8,3/492
Эндоскопическая активность по Schroeder	Sch2		Sch 2	Sch 2	Sch 2	Sch 1
Лечение	Ритуксимаб		Месалазин, Ведолизумаб	Устекинумаб	Ванкомицин	
		Такролимус 6–8 мг				
		Метилпреднизолон 4–7,5 мг				

Примечания: СРБ – С-реактивный белок, ЩФ – щелочная фосфатаза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, Лц – лейкоциты, Тц – тромбоциты, Нб – гемоглобин

слизистой толстой кишки были выявлены признаки, характерные для ЯК (эрозии, нарушение архитектоники крипт). При гистологическом исследовании ткани печени были выявлены признаки возврата ПСХ. Кишечные инфекции (шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер) в кале, ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в крови и слизистой толстой кишки, токсины *Cl. Difficile* А и В в кале не были выявлены. Учитывая неэффективность терапии ведолизумабом, 10.11.2023 года был проведен индукционный курс биологическим препаратом Устекинумаб в дозе 390 мг в/в кап, далее 90 мг подкожно 1 раз в 12 недель в течение 5 месяцев, поддерживающая ИСТ была продолжена. Несмотря на проводимое лечение, клинического улучшения не отмечалось. При повторной колоноскопии (апрель 2024 года) эндоскопическая картина прежняя (рис. 1).

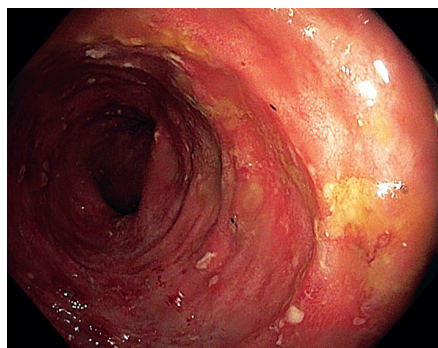


Рис. 1. Эндоскопическая фотография пациента Х. до лечения ванкомицином. Слизистая восходящего отдела толстой кишки с множественными точечными субэпителиальными кровоизлияниями, единичными эрозиями

Fig. 1. Ileocolonoscopy of patient Kh. before vancomycin therapy. Ileum with multiple punctate subepithelial hemorrhages, single erosions. Multiple erosions throughout the colon, edematous, hyperemic mucosa, with blurred vascular pattern

Неоднократно исключались цитомегаловирусная инфекция, клостридиальный колит, шигелез, сальмонеллез. Учитывая неэффективность про-

водимой терапии месалазином, преднизолоном и биологическими препаратами, с апреля 2024 года пациент начал пероральный прием ванкомицина по 500 мг 2 р/д. На 5-й день лечения отмечено урежение стула до 2–3 раз в сутки. Пациент продолжил прием ванкомицина внутрь в течение 5 месяцев, при попытке отменить препарат через 1–2 недели возобновлялась диарея. Последнее введение препарата Устекинумаб 06.08.2024 года, терапия такролимусом, преднизолоном, ванкомицином была продолжена в прежней дозе. В последующем на фоне терапии такролимусом, ванкомицином сохранялась клиническая ремиссия (стул оформленный 1–2 раза в сутки без примеси крови), пациент прибавил в весе 3 кг.

В октябре 2024 году на фоне продолжающейся терапии ванкомицином проведено контрольное обследование, при котором подтверждена эндоскопическая ремиссия ЯК – Schroeder 1 (рис. 2).

Впервые за время наблюдения пациента после ТП была отмечена нормализация гемоглобина и СРБ, тенденция к снижению лейкоцитов, тромбоцитов. Нежелательных явлений на фоне перорального приема ванкомицина отмечено не было.

Клинический случай 2

Пациентка А., 1998 года рождения, с 13-летним анамнезом панколита, неэффективностью терапии месалазином, азатиоприном, гормональной зависимостью. В возрасте 22 лет был выявлен цирроз печени в рамках ПСХ. 13.02.2022 года была выполнена ТП от посмертного донора. Получала ИСТ такролимусом, препараты месалазина не принимала в связи с отсутствием клинических признаков активности колита в первый год после трансплантации. В феврале 2023 года обратилась в связи с жалобами на жидкий стул до 7 раз в сутки с примесью крови, слабость. Исследование кала, включая посевы на шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер, криптоспоры, лямблии, амебы и токсины А и В *Cl. Difficile*, были отрицательными. В следовых количествах в

крови и биоптате слизистой толстой кишки была найдена ДНК ЦМВ (3×10^2 копий/мл). Колоноскопия выявила множественные эрозии, микроабсцессы, преимущественно правостороннее поражение. В табл. 2 представлены результаты обследования пациентки.

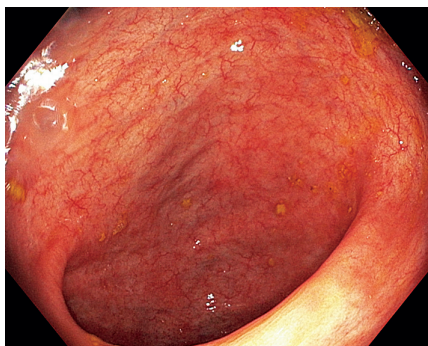


Рис. 2. Эндоскопическая фотография пациента Х. после лечения ванкомицином. Слизистая тонкой кишки розовая, бархатистая; на всем протяжении ободочной кишки – гладкая, блестящая, розовая, с очагами неяркой гиперемии, участками истончения в виде белесоватых линейных рубчиков, с фрагментарным усилением и смазанностью сосудистого рисунка

Fig. 2. Ileocolonoscopy of patient Kh. after treatment with vancomycin. The mucosa in the small intestine is pink and velvety; throughout the colon, it is smooth, shiny, pink, with foci of mild hyperemia, areas of thinning in the form of whitish linear scars, with fragmentary enhancement and blurred vascular pattern

Был назначен месалазин в дозе 4,8 г/сут, азатиоприн в дозе 100 мг/сут, преднизолон в дозе 50 мг/сут, с постепенной отменой к апрелю 2023 года, был получен клинический ответ (урежение стула до 3–4 раз в сут). После отмены преднизолона возобновилась диарея (5–8 раз в сут с примесью крови), в связи с чем с 18.07.23 года была начата терапия ведолизумабом в дозе 300 мг в/в кап., далее, через 2 и 6 недель после первого введения, – будесонидом в дозе 9 мг/сут с постепенной

отменой в течение 12 недель. От приема системных глюкокортикостероидов (ГКС) пациентка категорически отказывалась. В течение трех недель получала валганцикловир (900 мг/сут). Через 2 недели после начала терапии получен частичный клинический ответ (стул 2–3 раза в сутки кашицеобразный без примеси крови). Ухудшение состояния с конца сентября 2023 года, когда после отмены будесонида вновь была отмечена диарея до 8–10 раз в сутки. Колоноскопия подтвердила первичную неэффективность ведолизумаба. В связи с повышением печеночных трансаминаз была выполнена биопсия трансплантированной печени, выявившая признаки острого клеточного отторжения легкой степени тяжести (RAI 5 баллов). Доза такролимуса была увеличена, был проведен индукционный курс биологическим препаратом Устекинумаб в дозе 390 мг в/в кап., далее 90 мг подкожно 1 раз в 12 недель, возобновлен прием будесонида 9 мг/сут. Был отмечен клинический эффект в виде урежения диареи, который был утрачен после завершения приема будесонида. При колоноскопии, проведенной в апреле 2024 года, сохранялась умеренная активность ЯК (рис. 3).

В связи с отсутствием эффекта устекинумаб и азатиоприн были отменены.

В связи с неэффективностью стандартных режимов терапии ЯК первой и второй линии было принято решение о попытке перорального применения ванкомицина в суточной дозе 1000 мг в два приема с июня 2024 года. На 3-й день приема ванкомицина был получен клинический ответ в виде урежения стула до 2 раз в день без примеси крови. Через 2 недели от начала приема препарата у пациентки вновь диарея, боли в гипогастрии, подвздошных областях, что было расценено как избыточное подавление комменсальной микробиоты вакомицином, и после уменьшения дозы ванкомицина до 250 мг 2 раз в день, боли в животе прекратились и не возобновлялись впоследствии. Сохранялась клиническая

Таблица 2. Лабораторные показатели и лечение пациентки А.

Table 2. Laboratory parameters and treatment of patient A.

Параметры	2011 год	13.02.22 год	18.02.23 год	12.10.23 год	24.04.24 год	05.11.24 год
Индекс активности ЯК, Мейо, баллы		ТП	9	9	9	1
СРБ, мг/л			3,74	2,97	1,2	0,6
Концентрация такролимуса, нг/мл			4,5	5,5	3,8	8,9
ЩФ, Е/л			160	406	256	157
АЛТ, Е/л			15	123	58,9	26,1
АСТ, Е/л			30	90	54,2	25,6
Нв, г/л			91	112	92	120
Тц/Лц, 10 ⁹ /л			296/3,2	171/6,4	45/9,2	46/4,3
Эндоскопическая активность по Schroeder	Sch 2		Sch 2	Sch 2	Sch 2	Sch 1
Лечение	месалазин, азатиоприн, преднизолон		Будесонид, азатиоприн, Ведолизумаб	Устекинумаб	Ванкомицин	
Такролимус 4–6 мг/сут						

ремиссия вплоть до ноября 2024 года. При обследовании в ноябре 2024 года жалоб не предъявляла, прибавила в весе 3 кг, впервые начала работать. При контрольной колоноскопии была зарегистрирована эндоскопическая ремиссия (рис. 4).



Рис. 3. Эндоскопическая фотография пациентки А. Слизистая восходящей ободочной и проксимальной части поперечно-ободочной кишки - бледно-розовая, рыхлая, блестящая, с множественными сливными участками воспалительной гиперплазии с выраженной гиперемией и отеком, неравномерным усилением сосудистого рисунка, с множественными участками микроабсцессов белесоватого цвета, с единичными линейной формы эрозиями между ними, 4–6 мм длиной $\times$ 1–2 мм шириной, покрытыми фибрином, чередующимися с зонами атрофии слизистой

Fig. 3. Ileocolonoscopy of patient A. The mucosa of the ascending colon and proximal part of the transverse colon is pale pink, loose, shiny, with multiple confluent areas of inflammatory hyperplasia with pronounced hyperemia and edema, uneven enhancement of the vascular pattern, with multiple areas of whitish microabscesses, with single linear erosions between them, 4–6 mm long $\times$ 1–2 mm wide, covered with fibrin, alternating with areas of mucosal atrophy



Рис. 4. Эндоскопическая фотография пациентки А после лечения ванкомицином. Слизистая во всех отделах бледно-розовая, очагово рыхлая, блестящая, с очагами гиперемии, чередующимися с зонами атрофии слизистой, очагово-смазанным сосудистым рисунком

Fig. 4. Ileocolonoscopy of patient A after treatment with vancomycin. The mucous membrane in all areas is pale pink, focally loose, shiny, with areas of hyperemia alternating with areas of mucous membrane atrophy, and a focally blurred vascular pattern

Клинический случай 3

Пациентка П., 37 лет. В течение 10 лет получала преднизолон и азатиоприн по поводу АИГ. Проведенная в 2020 года колоноскопия изменений не выявила. В августе 2021 года была выполнена

ТП от посмертного донора. После ТП получала поддерживающую иммуносупрессивную терапию такролимусом в дозе 10–8 мг/сут, преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Через год после ТП стала отмечать жидкий стул (до 5 раз в сутки), ноющие боли в животе; содержание кальпротектина в кале 3000 нг/мл. При колоноскопии выявлено тотальное эрозивно-язвенное поражение слизистой толстой кишки. Эндоскопическая картина расценена как ЯК, развившийся de novo после ТП, начата терапия месалазином в дозе 4 г/сут, отмечался клинический ответ в виде уменьшения частоты стула. В феврале 2024 года в связи с очередным обострением ЯК пациентка была госпитализирована в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. В табл. 3 представлены результаты лабораторных исследований.

Таблица 3. Лабораторные показатели и лечение пациентки П.

Table 3. Laboratory parameters and treatment of patient P.

Параметры	08.2021 год	10.02.24 год	23.07.24 год	15.01.25 год
Индекс активности ЯК, Мейо, баллы	ТП	6	6	0
СРБ мг/л		9,0	4,2	1,0
ЩФ, Е/л		168	109	60
АЛТ, Е/л		42	23	14
АСТ, Е/л		48	20	20
Нв, г/л		117	104	120
Лц/Тц, 10 ⁹ /л		5,2/164	5,1/152	4,6/137
Концентрация такро- лимуса, нг/мл		7,8	6,7	7,0
ПЦР ЦМВ в слизи- стой кишки, копий/мл		3×10 ²	3×10 ²	Не вы- явлено
Эндоскопическая активность по Schroeder		Sch 2	Sch 1	Sch 0
Лечение		Азатиоприн Валганцикловир	Ванкомицин	
		Такролимус 10-8 мг/сут Преднизолон 7,5 мг Месалазин 4гр		

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция

При колоноскопии были выявлены признаки умеренной активности ЯК с преимущественно правосторонней локализацией. При гистологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки диагноз эрозивного ЯК был подтвержден (рис. 5).

Были исключены кишечные инфекции (C1 Difficile, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер), в слизистой оболочке толстой кишки выявлены следовые количества ДНК ЦМВ (3×10^2 копий/мл). В крови ДНК ЦМВ не выявлялась. Была начата терапия азатиоприном в дозе 50 мг/сут, валганцикловиром в дозе 900 мг/сут (в течение 3 недель), метронидазолом, продолжена терапия такролимусом, месалазином 4 г/сут. В связи с появлением высыпаний на коже азатиоприн был отменен через месяц после начала приема. Несмотря на терапию, улучшения отмечено не было. Пациентке была предложена

терапия ведолизумабом, преднизолоном, от которой она отказалась. В качестве возможной опции был предложен пероральный прием ванкомицина в суточной дозе 500 мг в 2 приема. Пациентка начала принимать ванкомицин в конце июля 2024 года. На 3-й день приема была отмечена полная нормализация стула, улучшение общего самочувствия, которые сохранялись на протяжении всего времени приема ванкомицина, нежелательные явления не отмечались. При попытке отменить препарат диарея возобновлялась. При колоноскопии в январе 2025 года не было выявлено признаков активности колита. ДНК ЦМВ в слизистой оболочке толстой кишки не найдена. При гистологическом исследовании была отмечена минимальная активность колита (рис. 6).

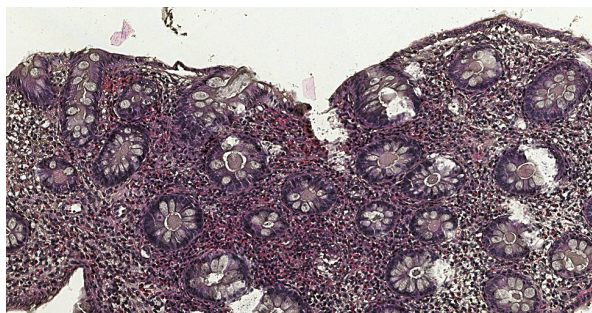


Рис. 5. Микрофотография слизистой толстой кишки пациентки П. (02.2024 года) с лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией собственной пластинки, с примесью эозинофилов и нейтрофилов, нарушением архитектоники крипт, эрозиями. Увеличение $\times 200$

Fig. 5. Histological examination of the colon mucosa of patient P. (02.2024) with lymphoplasmocytic infiltration of the lamina propria, with an admixture of eosinophils and neutrophils, disruption of the crypt architecture, erosions. Magnification $\times 200$

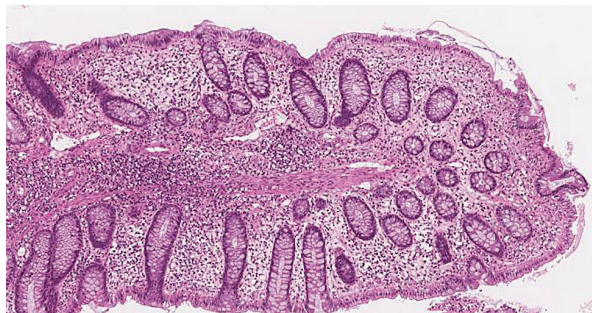


Рис. 6. Микрофотография слизистой толстой кишки пациентки П. после лечения ванкомицином. Слабая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с примесью нейтрофилов и эозинофилов. Увеличение $\times 100$

Fig. 6. Histological examination of the colon mucosa of patient P. after treatment with vancomycin. Weak lymphoplasmocytic infiltration of the lamina propria with admixture of neutrophils and eosinophils. Magnification $\times 100$

Обсуждение

Возврат или появление (de novo) ЯК у реципиентов печени представляет важную клиническую проблему. После ТП все реципиенты получают ИСТ, которая обычно включает ингибитор кальциневрина (чаще – такролимус), иногда препараты микофеноловой кислоты или азатиоприн, низкие дозы глюкокортикостероидов. Несмотря на прием этих препаратов, вероятность реактивации ЯК или его появление de novo достаточно высока. Особенно это касается реципиентов, перенесших ТП по поводу аутоиммунного заболевания печени (чаще ПСХ или АИГ). К сожалению, в текущих клинических рекомендациях российских и зарубежных профессиональных сообществ специфика данной подгруппы больных не нашла своего отражения.

Применение стандартной терапии ЯК первой (месалазин, азатиоприн, ГКС) или второй (биологические препараты) линии может не привести к успеху и сопряжена с риском развития инфекционных осложнений. Для лечения ЯК в данной группе больных необходимы новые клинические решения.

В патогенезе ЯК принимает участие ряд механизмов, включающих как адаптивный, так и врожденный иммунный ответ, направленные на комменсальную микробиоту. Поэтому у пациентов, перенесших трансплантацию и получающих ингибиторы кальциневрина (ИК), направленные на подавление адаптивного иммунного ответа, также возможно развитие ВЗК за счет активации врожденной иммунной системы [12, 13].

Другим возможным механизмом развития ЯК на фоне приема ИК является их угнетающее действие на регуляторные Т-лимфоциты, осуществляющие противовоспалительное действие [14, 15]. Возникает нарушение баланса эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов, что также может способствовать обострению ЯК [16].

Некоторые антибиотики могут оказать положительное влияние, непосредственно воздействуя на толл-подобные рецепторы, оказывая иммуномодулирующее действие или модифицируя микробиоту.

В систематическом обзоре W. Sanna et al. (2025 год), включавшем 21 исследование (290 пациентов с ЯК-ПСХ, получавших лечение ванкомицином перорально в дозе 25–1500 мг/сут). Клинический ответ был отмечен у 47,6% и клиническая ремиссия у 43,47% (100/230). Частота эндоскопической ремиссии – 39,4% [17].

N. Arbabzada et al. (2024 г) проанализировали 9 описаний случаев, 7 серий случаев, 3 когортных исследования и 1 рандомизированное клиническое исследование пациентов с ВЗК/ПСХ, получающих ванкомицин перорально [18]. Ни в одном исследовании не сообщалось о нежелательных явлениях во время перорального приема ванкомицина, также не зарегистрировано случаев появления энтерококка, резистентного к ванкомицину. У 6 из 9 пациентов ЯК был рефрактерен к терапии двумя биологическими препаратами. Клинический ответ был описан у 8 из 9 пациентов в течение от 24 часов до 2 недель. Эндоскопическое улучшение в 5 из 9 случаев, а гистологическое улучшение у 4 из 9 пациентов. При анализе серий случаев все пациенты сообщили об улучшении симптомов на фоне перорального приема ванкомицина. В рандомизированном клиническом и 1 когортном исследовании было зарегистрировано уменьшение диареи на фоне перорального приема ванкомицина. Также пероральный прием ванкомицина показал эффективность как адъювантная терапия у пациентов с ЯК без ПСХ [19–22].

Эффективность ванкомицина можно объяснить изменением метаболома кишечника путем снижения количества грамположительных бактерий [23]. Происходит изменение метаболизма желчных кислот, которые, как и клеточные стенки грамположительных бактерий, являются лигандами для клеток врожденной иммунной системы, активируя их. Это приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β), восстановлению баланса эффекторных и регуляторных Т-клеток и подавлению воспаления [24].

Все обсуждаемые выше исследования применения ванкомицина проводились в общей популяции больных ЯК. Сведения об эффективности и безопасности применения ванкомицина для лечения ВЗК у реципиентов печени скудны, но в нескольких описаниях наблюдений были показаны обнадеживающие результаты.

Мы привели три наблюдения реципиентов печени, получавших ванкомицин в течение 24 недель в рамках рутинной клинической практики в связи с обострением ЯК после неэффективной терапии второй линии (1-й и 2-й случай) или только первой линии (3-й случай). Диагноз ЯК у наших пациентов не вызывал сомнения и был верифицирован эндоскопически и гистологически. У 2 из 3 наших пациентов также была выявлена ДНК ЦМВ в стенке кишки, а у одного из них – и в крови в следовых количествах. Мы считаем, что клиническое значение этого лабораторного теста минимально; клиническая картина и тяжесть состояния наших пациентов не были связаны с инфекцией ЦМВ, а определялись течением ЯК. Тем не менее, короткий курс терапии валганцикловиром привел к прекращению репликации ЦМВ в обоих случаях. Эффект терапии колита мы связываем именно с включением ванкомицина в режим лечения. Одним из важных вопросов остается вопрос о длительности применения ванкомицина и минимально эффективных дозах препарата. В нашем 3-м наблюдении клинические проявления ЯК возобновлялись вскоре после отмены ванкомицина, несмотря на его применение в течение 24 недель.

Заключение

Реципиенты печени с активным течением язвенного колита представляют особую группу больных, лечение которых не разработано и не нашло адекватного отражения в действующих клинических рекомендациях. Применение ванкомицина перорально в ряде случаев может привести к клинической и эндоскопической ремиссии у реципиентов, у которых стандартная и биологическая терапия язвенного колита оказались не эффективны. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения дозировки и продолжительности лечения, подтверждения эффективности и долгосрочной безопасности перорального приема ванкомицина у пациентов с язвенным колитом после трансплантации печени.

Список литературы/References

1. Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:642923. PMID: 22474447 <https://doi.org/10.1155/2012/642923>
2. Kim YS, Hurley EH, Park Y, Ko S. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and inflammatory bowel disease (IBD): a condition exemplifying the crosstalk of the gut-liver axis. *Exp Mol Med*. 2023;55(7):1380–1387. PMID: 37464092 <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01042-9>
3. Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1417–1425. PMID: 23896954 <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.163>
4. Mouchli MA, Singh S, Boardman L, Bruining DH, Lightner AL, Rosen CB, et al. Natural history of established and de novo inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):1074–1081. PMID: 29522202 <https://doi.org/10.1093/ibd/izx096>
5. 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>
6. Visseren T, Erler NS, Heimbach JK, Eaton JE, Selzner N, Gulamhusein A, et al. Inflammatory conditions play a role in recurrence of PSC after liver transplantation: an international multicentre study. *JHEP Rep*. 2022;4(12):100599. PMID: 36426376 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.100599> eCollection 2022 Dec
7. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):48–65. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganiyeva DI, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Achkasov SI, et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(1):48–65. (In Russ.).
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761–806. PMID: 35738507 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011>
9. Carbone M, Penna A, Mazzarelli C, De Martin E, Villard C, Bergquist A, et al. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) with or without Inflammatory Bowel Disease (IBD)—A European Society of Organ Transplantation (ESOT) consensus statement. *Transpl Int*. 2023;36:11729. PMID: 37841645 <https://doi.org/10.3389/ti.2023.11729> eCollection 2023.
10. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17. PMID: 34635919 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
11. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384–413. PMID: 30840605 <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>
12. Kannegieter NM, Hesselink DA, Dietrich M, Kraaijeveld R, Rowshani AT, Leenen PJ, et al. The Effect of tacrolimus and mycophenolic acid on CD14+ monocyte activation and function. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170806. PMID: 28122021 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170806> eCollection 2017.
13. Gómez-Massa E, Talayero P, Utrero-Rico A, Laguna-Goya R, Andrés A, Mancebo E, et al. Number and function of circulatory helper innate lymphoid cells are unaffected by immunosuppressive drugs used in solid organ recipients – a single centre cohort study. *Transpl Int*. 2020;33(4):402–413. PMID: 31908055 <https://doi.org/10.1111/tri.13567>
14. Han JW, Joo DJ, Kim JH, Rha MS, Koh JY, Park HJ, et al. Early reduction of regulatory T cells is associated with acute rejection in liver transplantation under tacrolimus-based immunosuppression with basiliximab induction. *Am J Transplant*. 2020;20(8):2058–2069. PMID: 31965710 <https://doi.org/10.1111/ajt.15789>
15. Miroux C, Morales O, Ghazal K, Othman SB, de Launoit Y, Pancré V, et al. In vitro effects of cyclosporine A and tacrolimus on regulatory T-cell proliferation and function. *Transplantation*. 2012;94(2):123–131. PMID: 22743548 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182590d8f>
16. Garo LP, Ajay AK, Fujiwara M, Beynon V, Kuhn C, Gabrieli G, et al. Smad7 controls immunoregulatory PDL2/1-PD1 signaling in intestinal inflammation and autoimmunity. *Cell Rep*. 2019;28(13):3353–3366.e5. PMID: 31553906 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.065>
17. Sannaa W, Almasry M, Peedikayil M, Grimshaw AA, Attamimi M, AlMutairi A, et al. Effectiveness and safety of oral vancomycin for the treatment of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis: a systematic review and pooled analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2025;18:17562848241312766. PMID: 39802627 <https://doi.org/10.1177/17562848241312766> eCollection 2025.
18. Arbabzadeh N, Dennett L, Meng G, Peerani F. The effectiveness of oral vancomycin on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(7):2027–2035. PMID: 39495039 <https://doi.org/10.1093/ibd/izae257>
19. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, Hamilton I, Johnston D, Axon AT. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut*. 1985;26(12):1380–1384. PMID: 3910524 <https://doi.org/10.1136/gut.26.12.1380>
20. Bianchimano P, Iwanowski K, Smith EM, Cantor A, Leone P, Bongers G, et al. Oral vancomycin treatment suppresses gut trypsin activity and preserves intestinal barrier function during EAE. *iScience*. 2023;26(11):108143. PMID: 37915599 <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108143> eCollection 2023 Nov 17.
21. Ayers TD, Leonard-Puppa E, Kader HA, Waddell J, Watkins RD, Blanchard SS, et al. Oral vancomycin as an adjuvant treatment in IBD. *Crohn's Colitis 360*. 2019;1(2):otz015. <https://doi.org/10.1093/crocol/otz015>
22. Lev-Tzion R, Ledder O, Shteyer E, Tan MLN, Uhlig HH, Turner D. Oral vancomycin and gentamicin for treatment of very early onset inflammatory

bowel disease. *Digestion*. 2017;95(4):310–313. PMID: 28564649 <https://doi.org/10.1159/000475660>

23. Kasai K, Igarashi N, Tada Y, Kani K, Takano S, Yanagibashi T, et al. Impact of vancomycin treatment and

gut microbiota on bile acid metabolism and the development of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4050. PMID: 36835461 <https://doi.org/10.3390/ijms24044050>

24. Heumann D, Barras C, Severin A, Glauser MP, Tomasz A. Gram-positive

cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes. *Infect Immun*. 1994;62(7):2715–2721. PMID: 7516310 <https://doi.org/10.1128/iai.62.7.2715-2721.1994>

Информация об авторах

**Татьяна Олеговна
Смирнова**

врач гастроэнтеролог отделения терапии/гастроэнтерологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0009-0009-0242-5743>, fedorovato@mail.ru

35% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Владимир Евгеньевич
Сюткин**

д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО 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>, vladysutkin@gmail.com

35% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Олег Викторович
Паринов**

д-р мед. наук, заместитель генерального директора по медицинской части ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-2370-170X>, oparinov@fmbcfmba.ru

10% – редактирование, внесение исправлений, утверждение окончательного варианта рукописи

**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; заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <http://orcid.org/0000-0001-5691-5398>, voskanyan_se@mail.ru

5% – редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи

**Валентина Ивановна
Карпенкова**

канд. мед. наук, заведующая отделением эндоскопии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <http://orcid.org/0009-0002-7068-747X>, varvara_karp@inbox.ru

5% – получение данных для анализа, систематизация данных

**Елена Александровна
Соловьева**

заведующая отделением терапии/гастроэнтерологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0009-0007-4831-0832>, tim_elena_@mail.ru

5% – получение данных для анализа, систематизация данных

**Владимир Сергеевич
Рудаков**

канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека, врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>, rudakov_vc@list.ru

5% – получение данных для анализа, систематизация данных

Information about the authors

Tatiana O. Smirnova	Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0009-0009-0242-5743 , fedorovato@mail.ru 35%, 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 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 , vladsyutkin@gmail.com 35%, development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, editing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article
Oleg V. Parinov	Dr. Sci. (Med.), Deputy General Medical Director, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-2370-170X , oparinov@fmbcfmba.ru 10%, editing, making corrections, approval of the final version of the manuscript
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; Head of Department of Surgery with courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 , voskanyan_se@mail.ru 5%, editing, approval of the final version of the manuscript
Valentina I. Karpenkova	Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, http://orcid.org/0009-0002-7068-747X , varvara_karp@inbox.ru 5%, obtaining data for analysis, data systematization
Elena A. Solovyova	Head of the Gastroenterology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0009-0007-4831-0832 , tim_elena_@mail.ru 5%, obtaining data for analysis, data systematization
Vladimir S. Rudakov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, Surgeon, Surgical Department No. 2, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-3171-6621 , rudakov_vc@list.ru 5%, obtaining data for analysis, data systematization

Статья поступила в редакцию 01.07.2025;
одобрена после рецензирования 21.07.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on July 1, 2025;
approved after reviewing on July 21, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025

Успешный опыт применения инклизирана у пациентов после трансплантации почки

Р.О. Кантария^{✉1}, О.Н. Ветчинникова¹, Я.Г. Мойсюк¹, Д.В. Хохлов²

¹ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

² ГБУЗ Московской области «Пушкинская клиническая больница им. проф. Розанова В.Н.»,
141206, Россия, Пушкино, Авиационная ул., д. 35

✉ Автор, ответственный за переписку: Русудана Отаровна Кантария, канд. мед. наук, врач-нефролог отделения трансплантации почки, доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, rusiko_k@mail.ru

Аннотация

Введение. Пациенты, перенесшие трансплантацию почки (ТП), составляют группу высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза, тесно связанных с дислипидемией.

Цель. Демонстрация эффективности и безопасности нового ингибитора печеночной пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа – инклизирана для коррекции гиперлипидемии и снижения риска развития ССЗ у реципиентов почечного трансплантата.

Материал и методы. Серия клинических наблюдений включила 5 пациентов (2 мужчин, 3 женщины, средний возраст 56 ± 10 лет) с высоким сердечно-сосудистым риском, дислипидемией и длительно повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), на фоне проводимой гиполипидемической терапии статином и эзетимибом. С целью вторичной (4 пациента) и первичной (1 пациент) профилактики ССЗ назначена таргетная терапия инклизираном. Инъекция инклизирана (284 мг в 1,5 мл раствора подкожно) выполнена в условиях стационарного наблюдения, повторная через 3, последующие инъекции выполнялись через 6 месяцев. Проведено динамическое исследование содержания в крови ЛПНП, креатинина и такролимуса общепринятыми методиками.

Результаты. Дополнительное назначение инклизирана приводило к снижению в крови ЛПНП в среднем на 32% через 2 недели, на 40% через 1 месяц и на 55% через 3 месяца. Продолжение лечения поддерживало целевые значения ЛПНП. Лечение инклизираном не вызывало побочных эффектов и не оказывало негативного влияния на функцию трансплантированной почки.

Вывод. Пациенты, перенесшие ТП и имеющие высокий риск развития атеросклеротических ССЗ, представляют собой перспективную группу для проведения гиполипидемической терапии с включением инклизирана.

Ключевые слова: трансплантация почки, дислипидемия, липопротеиды низкой плотности, инклизиран

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Кантария Р.О., Ветчинникова О.Н., Мойсюк Я.Г., Хохлов Д.В. Успешный опыт применения инклизирана у пациентов после трансплантации почки. *Трансплантология*. 2026;18(1):91–100. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-91-100>

Successful experience with inclisiran in renal transplant patients

R.O. Kantaria^{✉1}, O.N. Vetchinnikova¹, Ya.G. Moysyuk¹, D.V. Khokhlov²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy,
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110 Russia;

² Pushkin Clinical Hospital n.a. prof. Rozanov V.N.,
35 Aviatsionnaya St., Pushkino, 141206 Russia

✉Corresponding author: Rusudana O. Kantaria, Cand. Sci. (Med.), Nephrologist, Kidney Transplantation Department, Associate Professor of the Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs in Faculty of Postgraduate Medical State, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, rusiko_k@mail.ru

Abstract

Background. Kidney transplant (KT) recipients are a high-risk group for atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), closely linked to dyslipidemia.

Objective. To demonstrate the efficacy and safety of a novel proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor, inclisiran, for hyperlipidemia correction in and reduction of the risk of developing CVD in KT recipients.

Material and methods. A series of clinical cases included five patients (two men, three women, mean age 56 ± 10 years) with high cardiovascular risk, dyslipidemia, and persistently elevated low-density lipoprotein (LDL) levels, despite ongoing statin and ezetimibe therapy. Inclisiran targeted therapy was prescribed for secondary (4 patients) and primary (1 patient) CVD prevention. Subcutaneous inclisiran injection (284 mg in 1.5 mL solution) was administered in KT department, repeat injection was made after three months, the next injections were performed after 6 months. Dynamic studies of blood LDL, creatinine, tacrolimus levels were performed using standard methods.

Results. Adjunctive inclisiran therapy led to a reduction in blood LDL levels by an average of 32% at two weeks, 40% at one month, and 55% at three months. Continued treatment maintained target LDL values. Inclisiran treatment caused no adverse effects and had no negative impact on transplanted kidney function.

Conclusion. KT recipients with high risk of atherosclerotic CVD represent a promising group for lipid-lowering therapy including inclisiran.

Keywords: kidney transplantation, dyslipidemia, low-density lipoprotein, inclisiran

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

For citation: Kantaria RO, Vetchinnikova ON, Moysyuk YaG, Khokhlov DV. Successful experience with inclisiran in renal transplant patients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):91–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-91-100>

АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГД – гемодиализ
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КА – коронарная артерия
ЛЖ – левый желудочек
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
миРНК – малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды
ТП – трансплантация почки
ФК – функциональный класс
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
NYHA – New York Heart Association
PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9-го типа
SCORE – Systematic Risk Evolution – суммарный кардиоваскулярный риск

Введение

Трансплантация почки (ТП) является наилучшим методом в системе заместительной почечной терапии, обеспечивая пациентам с терминальной почечной недостаточностью высокий уро-

вень медицинской и социальной реабилитации. Ежегодно в мире регистрируется увеличение числа таких операций [1]. Пациенты, перенесшие ТП, относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вследствие воздействия различных факторов:

традиционных – пол, возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) – и свойственные этой категории пациентов – кардиометаболические эффекты иммуносупрессивной терапии, нарушения минерального и костного обмена и др. Эта группа заболеваний – ведущая причина смерти реципиентов почечного трансплантата [2, 3]. Наибольшее распространение в посттрансплантационном периоде имеют ССЗ атеросклеротического генеза. К настоящему времени накоплены убедительные данные о причинно-следственной связи между риском развития атеросклеротических ССЗ и повышением уровня в крови атерогенных классов липидов [4, 5].

Успешная ТП способствует обратному развитию дислипидемии, имеющей место при хронической болезни почек (ХБП), но реципиенты начинают подвергаться влиянию других факторов, вызывающих сдвиги в липидном обмене. К ним относятся посттрансплантационный СД, ожирение и метаболический синдром, но основными детерминантами дислипидемии после ТП становятся иммунодепрессивные препараты – ингибиторы кальцинейрина, передачи пролиферативного сигнала и глюкокортикостероиды, в меньшей степени – азатиоприн и микофенолата мофетил [6]. Установлено, что длительный прием ингибиторов кальцинейрина приводит к нарастанию сывороточной концентрации триглицеридов (ТГ) за счет снижения активности ферментов, участвующих в его метаболизме: липопротеинлипазы и печеночной липазы. Препараты из группы ингибиторов передачи пролиферативного сигнала изменяют состояние липидного обмена путем нескольких механизмов. Они снижают катаболизм аполипопротеинов апоВ-100 и апоС-III, индуцируют апоптоз β -клеток поджелудочной железы, изменяя тем самым секрецию инсулина, а также снижают интенсивность пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) – опосредованный катаболизм липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печени, активность липопротеинлипазы и предотвращают поглощение липидов адипоцитами. В совокупности эти эффекты приводят к увеличению уровня в крови циркулирующего общего холестерина (ХС), ЛПНП и ТГ. В целом гиперлипидемия диагностируется у 75% пациентов, получающих лечение ингибиторами передачи пролиферативного сигнала, причем ее частота нарастает в случае перехода на препараты этого класса с ингибиторов кальцинейрина [7]. Синтетические глюкокортикостероиды оказывают множественное влияние на активность

липидного обмена, результатом которого является повышение в крови уровня ТГ и общего ХС; в свою очередь отмена стероидов после ТП связана со снижением уровня ХС [6, 8].

К липидснижающим препаратам первой линии у пациентов, перенесших ТП, относят статины. Однако у отдельных пациентов не удается достигнуть хорошего терапевтического эффекта, несмотря на прием препарата в максимальной дозе или в сочетании с эзетимибом и другими липидснижающими средствами, а у некоторых развиваются нежелательные явления, требующие отмены препарата. Таким пациентам рекомендован прием ингибиторов печеночной PCSK9 [9–11].

Современным препаратом, подавляющим активность PCSK9, является инклисиран. Он представляет собой двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (миРНК), конъюгированную с тремя остатками N-ацетилгалактозамина для облегчения поглощения препарата гепатоцитами. В гепатоцитах инклисиран вызывает ингибирование синтеза PCSK9, приводящее к экспрессии рецепторов ЛПНП на мембране клеток, повышению поглощения и снижению сывороточной концентрации этой фракции липидов [12, 13]. Высокую эффективность инклисирана в плане снижения сывороточной концентрации ЛПНП и риска больших ССЗ продемонстрировала III фаза клинических испытаний ORION 9, 10, 11 и метаанализы [14–17]. В настоящее время препарат зарегистрирован во многих странах мира, в России – в 2022 году.

Опубликованы единичные сообщения об успешном применении инклисирана у реципиентов солидных органов – почки, печени, сердца. Первый случай лечения инклисираном пациента после трансплантации почки представлен в журнале *Transplant International* в 2023 году, а первый отечественный опыт – в 2024 году [18–21].

Приводим серию собственных клинических наблюдений, цель которых оценить эффективность и безопасность нового ингибитора печеночной PCSK9 – инклисирана, для коррекции гиперлипидемии и снижения риска развития атеросклеротических ССЗ у реципиентов почечного трансплантата.

Материал и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование включены 5 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находившиеся на

лечении в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Пациентам выполнена ТП от посмертного донора, одной пациентке – повторно. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, средний возраст пациентов варьировал от 39 до 64 лет, составив 56 ± 10 лет. До ТП пациенты получали лечение гемодиализ (ГД) с медианой длительности 24 (12;28) мес. по поводу терминальной почечной недостаточности в исходе хронического гломерулонефрита (трое пациентов), поликистоза почек (один пациент) и СД 2-го типа (СД2) (один пациент). Продолжительность посттрансплантационного периода до включения в исследование варьировала от полугода до 11 лет. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию: такро-

лимус, микофенолата мофетил и метипред (трое пациентов) и такролимус, эверолимус и метипред (двое пациентов).

Функция почечного трансплантата была устойчиво удовлетворительной: рСКФ колебалась от 46 до 55 мл/мин, что соответствовало ХБП (Т) С3. Пациенты имели оцененный по шкале SCORE (Systematic Risk Evolution – суммарный кардиоваскулярный риск) высокий риск развития ССЗ, обусловленный распространенным атеросклерозом с поражением аорты, коронарных артерий (КА), артерий нижних конечностей, двое пациентов, из них одна женщина в возрасте 39 лет, перенесли инфаркт миокарда и стентирование КА; у четверых содержание в крови липопротеина (а) было повышено и находилось

Таблица 1. Характеристика реципиентов почечного трансплантата на момент включения в исследование
Table 1. Characteristics of kidney transplant recipients at study inclusion

Пациент	Пол	Возраст, лет	Заблевание почек	ГД, мес.	Длительность после ТП, лет	Иммуносупрессивная терапия	рСКФ трансплантата/ стадия ХБП	ССЗ	Базисная гиплипидемическая терапия
1	м	54	Хронический гломерулонефрит	5	12	Такролимус пролонгированного действия, Микофенолата мофетил, Метипред	46 мл/мин ХБП С3а	ИБС. Инфаркт миокарда. Стентирование КА	Аторвастатин 80 мг Эзетимиб 10 мг
2	ж	58	Поликистоз почек печени	108	3	Такролимус пролонгированного действия, Эверолимус, Метипред	48 мл/мин ХБП С3а	ИБС: стенокардия. Постинфарктный кардиосклероз. Фибрилляция предсердий. ХСН 2А, ФК 2 (по NYHA) Атеросклероз артерий нижних конечностей	Аторвастатин 20 мг Эзетимиб 10 мг
3	ж	39	Хронический гломерулонефрит	28	11	Такролимус пролонгированного действия, Микофенолата мофетил, Метипред	55 мл/мин ХБП С3а	ИБС. Инфаркт миокарда. Стентирование КА.	Аторвастатин 80 мг Эзетимиб 10 мг
4	ж	64	СД 2	12	0,5	Такролимус пролонгированного действия, Эверолимус, Метипред	51 мл/мин ХБП С3а	Атеросклероз аорты, артерий нижних конечностей. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. ХСН 1, ФК 2 (по NYHA)	Аторвастатин 20 мг Эзетимиб 10 мг
5	м	63	Хронический гломерулонефрит	24	10	Такролимус пролонгированного действия, Микофенолата мофетил, Метипред	54 мл/мин ХБП С3а	ИБС: стенокардия ФК II. ХСН 1, ФК 2 (по NYHA)	Аторвастатин 20 мг Эзетимиб 10 мг

Примечания. м – мужской, ж – женский; ГД – гемодиализ; ТП – трансплантация почки; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; КА – коронарная артерия; ФК – функциональный класс; ЛЖ – левый желудочек; NYHA – New York Heart Association

в диапазоне 35–50 мг/дл, а у одного – 93 мг/дл [11, 22]. К моменту включения в исследование пациенты получали комбинированную липидснижающую терапию аторвастатином и эзетимибом.

Показанием к назначению инклисирана явилась стойко сохраняющееся повышение сывороточной концентрации ЛПНП и отсутствие достижения его целевого уровня (менее 1,4 ммоль/л) на фоне стандартной гиполипидемической терапии аторвастатином в сочетании с эзетимибом. Двое пациентов получали аторвастатин в максимально переносимой дозе (80 мг/сут), тогда как у троих не удалось повысить дозу препарата вследствие появления статин-ассоциированных нежелательных явлений – мышечной слабости и увеличения сывороточного уровня печеночных трансаминаз. Четырём пациентам инклисиран назначен с целью вторичной профилактики, а одному – с целью первичной профилактики.

Инъекция инклисирана (284 мг в 1,5 мл раствора подкожно) выполнена в условиях стационарного наблюдения, повторная через 3, далее через 6 месяцев. На момент проведения настоящего анализа длительность применения трехкомпонентной гиполипидемической терапии составила 2 года: одному реципиенту выполнены пять, троим – четыре и одному – две инъекции инклисирана.

Динамическое исследование крови включало определение уровня в крови ЛПНП, креатинина, такролимуса стандартными методиками. Функцию почечного трансплантата оценивали по средней рСКФ за последние 3 месяца, которую определяли по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); стратификация стадий ХБП выполнена по уровню рСКФ [23]. Исследования проведены через 2 недели, 1, 2, 3, 9 и 15 месяцев на фоне введения инклисирана. Клинико-лабораторное наблюдение пациентов продолжается.

Результаты

Динамика ЛПНП крови у наблюдаемых пациентов до и на фоне лечения инклисираном представлена на рис. 1 и в табл. 2.

Как видно на рис. 1 и следует из табл. 2, до ТП все пациенты имели повышенный уровень ЛПНП, медиана которого составляла 4,4 (3,6;4,6) ммоль/л. После ТП на фоне лечения аторвастатином сохранялся устойчиво высокий сывороточный уровень ЛПНП – 4,6 (3,7;4,8) ммоль/л. Добавление второго гиполипидемического препарата (эзетимиб) привело к снижению содержания ЛПНП в среднем на 27%, медиана составила

Таблица 2. Динамика уровня в крови холестерина липопротеидов низкой плотности и функции почечного трансплантата на фоне лечения инклисираном

Table 2. Dynamics of blood levels of low-density lipoprotein cholesterol and the renal graft function during the treatment with inclisiran

Пациент	До ТП	Лечение Аторва-статином	Лечение Аторва-статином и Эзитимибом	Длительность лечения Инклисираном (от первой инъекции)					
				Через 2 недели	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес. (перед второй инъекцией)	Через 9 мес. (перед третьей инъекцией)	Через 15 мес. (перед четвертой инъекцией)
Сывороточная концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ммоль/л)									
1	3,6	3,7	2,4	1,4	1,3	1,3	1,1	1,0	0,7
2	4,8	4,8	3, 7	2,6	2,2	2,2	1,4	1,8	1,3
3	4,4	3,3	2,6	1,4	1,6	1,3	1,2	1,4	1,2
4	4,6	4,6	2,6	1,8	1,4	1,4	1,4	1,2	0,9
5	2,8	5,7	4,9	4,0	3,5	3,0	2,0	—	—
Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	4,4 (3,6;4,6)	4,6 (3,7;4,8)	2,6 (2,6;3,2)	1,8 (1,6;2,6)	1,6 (1,4;2,2)	1,4 (1,3;2,2)	1,4 (1,2;1,4)	1,3 (1,2;1,5)	1,1 (0,9;1,2)
Скорость клубочковой фильтрации (расчетная), мл/мин									
1	—	—	46	46	52	50	48	50	46
2	—	—	48	48	48	53	51	52	53
3	—	—	69	70	68	68	58	64	65
4	—	—	44	59	61	65	63	58	61
5	—	—	57	57	36	41	51	—	—

Примечание. Me (Q₂₅;Q₇₅) – медиана, 25% и 75% квантили

2,6 (2,5;3,2) ммоль/л. Достижение целевого уровня ЛПНП отсутствовало у всех пациентов.

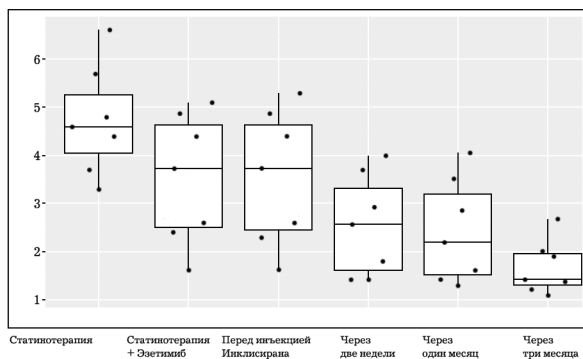


Рис. 1. Динамика липопротеидов низкой плотности крови у реципиентов почечного трансплантата на фоне лечения инклисираном. По оси ординат – концентрация липопротеидов низкой плотности в крови в ммоль/л, по оси абсцисс – этапы обследования

Fig. 1. Dynamics of low-density lipoproteins in the blood of kidney transplant recipients during treatment with inclisiran. The ordinate axis shows the concentration of low-density lipoproteins in the blood in mmol/L, the abscissa axis shows the stages of examination

После первой инъекции инклисирана через 2 недели регистрировалось снижение уровня в крови сывороточной концентрации ЛПНП – на 30% и более у четверых и на 18% у одного пациента, в среднем на 32%; в абсолютных значениях снижение составило 0,8–1,2 ммоль/л, медиана 0,9 (0,8; 1,1) ммоль/л. Через один месяц уровень в крови сывороточной концентрации ЛПНП снизился на 1,0–1,5 ммоль/л, медиана 1,2 (1,1;2,2) ммоль/л, в среднем на 40%, через 3 месяца – на 1,2–2,9 ммоль/л, медиана 1,4 (1,3–2,3) ммоль/л, т.е. в среднем на 55%. Медиана ЛПНП составила соответственно 1,8 (1,6;2,6) ммоль/л ($p=0,02$), 1,6 (1,4;2,2) ммоль/л ($p=0,008$), 1,2 (1,2;1,4) ммоль/л ($p=0,002$). Целевой уровень ЛПНП через 2 недели зафиксирован у 2 пациентов, через 3 месяца – у 4 пациентов. Продолжение лечения поддерживало целевые значения ЛПНП.

Нежелательных явлений на введение инклисирана не зарегистрировано, переносимость лечения была удовлетворительной. За весь период наблюдения у реципиентов, получавших комбинированную трехкомпонентную липидснижающую терапию, не отмечено ССЗ. По данным динамического обследования функция трансплантированной почки оставалась стабильной. Лекарственный мониторинг не выявил каких-либо грубых отклонений концентрации такролимуса в крови, его экспозиция колебалась в диапазо-

не 5,6–6,5 нг/мл; коррекцию дозы препарата не проводили. Приводим клиническое наблюдение первого включенного в исследование пациента.

Пациент Е. 54 лет. В возрасте 41 года диагностирован хронический гломерулонефрит (без гистологического подтверждения), через год в связи с развитием терминальной почечной недостаточности переведен на лечение гемодиализом. Регистрировалась дислипидемия (уровень в крови ХС 6,1 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,6 ммоль/л, ТГ 3,1 ммоль/л), гиполипидемическую терапию не проводили. Через 5 месяцев выполнена ТП от посмертного донора. Ранний послеоперационный период – без хирургических осложнений, функция почечного трансплантата отсроченная (проведены три сеанса гемодиализа). Выписан из стационара через 3 недели в удовлетворительном состоянии. Рост 180 см, вес 105 кг, артериальное давление (АД) 125/80 мм рт.ст. Результаты биохимического исследования крови: креатинин 200 мкмоль/л, рСКФ 36 мл/мин, мочевины 16,8 ммоль/л, ХС 7,0 ммоль/л, ЛПНП 3,7 ммоль/л, ТГ 3,4 ммоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, мочевиная кислота 417 мкмоль/л, альбумин 40 г/л, фосфор 1,2 ммоль/л, кальций 2,25 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 12 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 36 Ед/л, лактатдегидрогеназа 268 Ед/л. На этапе десятилетнего амбулаторного наблюдения отмечена устойчиво удовлетворительная функция трансплантата. Проводили гиполипидемическую терапию аторвастатином (20 мг/сут).

В апреле 2021 года развился острый коронарный синдром. Диагностирован инфаркт миокарда заднебоковой стенки с подъемом сегмента ST. При коронарографии выявлено однососудистое атеросклеротическое стенозирующее поражение КА с субтотальным осложненным стенозом правой КА. Выполнено прямое стентирование КА (имплантирован один стент с лекарственным покрытием Bio Matrix 3,5×33 мм). Продолжена терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут, через год липидснижающая терапия усилена добавлением эзетимиба в дозе 10 мг/сут. Дислипидемия сохранялась, регистрировалось увеличение уровня печеночных ферментов (АЛТ 98 Ед/л, АСТ 491 Ед/л), потребовавшее временной отмены аторвастатина и возобновление терапии с назначением меньшей дозы препарата.

В июле 2023 года в связи со стойко сохраняющейся дислипидемией и повышенным уровнем в крови ЛПНП (2,4 ммоль/л) инициировано таргетное лечение инклисираном. Выполнена пер-

вая инъекция (284 мг подкожно) без осложнений, повторная – через 3 месяца, последующие каждые 6 месяцев. На момент данного анализа пациент получил пять инъекций инклисирана, переносимость проводимой терапии удовлетворительная, нежелательные явления отсутствуют. Через один месяц после первой инъекции уровень ЛПНП снизился на 46% и составил 1,3 ммоль/л (до введения инклисирана – 2,4 ммоль/л), через 3 месяца – еще на 15% – до 1,1 ммоль/л. В последующие полтора года уровень ЛПНП крови стабилизировался в пределах 0,7–1,1 ммоль/л (рис. 2). Состояние пациента стабильно удовлетворительное. Приступы стенокардии не регистрировались. АД 115–120/80 мм рт.ст. Креатинин крови – 140–155 мкмоль/л (рис. 2), рСКФ – 45–50 мл/мин, плазменная концентрация такролимуса (C0) – в диапазоне 5,6–6,5 нг/мл. Наблюдение пациента и трехкомпонентная гиполипидемическая терапия продолжаются.

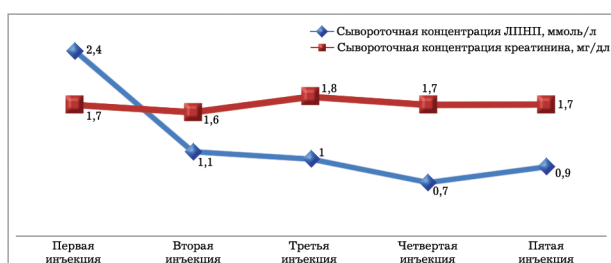


Рис. 2. Динамика липопротеидов низкой плотности (ммоль/л) и креатинина крови (мг/дл) на фоне лечения инклисираном у пациента Е.

Fig. 2. Dynamics of low-density lipoproteins (mmol/L) and blood creatinine (mg/dL) during treatment with inclisiran in patient E.

Обсуждение

Пациенты, перенесшие ТП, имеют высокий риск развития ССЗ атеросклеротического генеза, эти же заболевания являются ведущей причиной смерти реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом. Большое значение в формировании вторичной дислипидемии в посттрансплантационном периоде играет современная иммуносупрессивная терапия, которая, с одной стороны, привела к увеличению продолжительности жизни пациентов с трансплантированной почкой, а с другой – оказывает неблагоприятное влияние на состояние липидного обмена. Сложные нарушения липидного обмена, затрагивающие многие его составляющие, приводят

либо к прогрессированию существующего до ТП ССЗ, либо к развитию ССЗ de novo [2, 3].

Коррекция посттрансплантационной дислипидемии важна в плане улучшения как ближайших, так и отдаленных клинических исходов ТП. Назначение статинов считается терапией первой линии гиполипидемической терапии, однако, как показывает многолетний опыт реальной клинической практики и убедительно демонстрируют представленные выше наблюдения, двухкомпонентная терапия редко позволяет достигнуть целевых показателей липидного обмена, в частности, атерогенных липидов, к которым относятся ЛПНП [9, 11]. В связи с этим проведение трехкомпонентной гиполипидемической терапии с включением инклисирана может быть перспективным направлением в ведении реципиентов почечного трансплантата. Эффективность и безопасность препарата при нарушении функции почек получила подтверждение в исследованиях ORION-7 и ORION-1 [24].

Наш первый опыт назначения PCSK9-таргетной терапии с применением инклисирана реципиентам почечного трансплантата с длительно повышенным уровнем в крови ЛПНП показал статистически значимое его снижение уже после первой инъекции, которое стойко сохраняется на фоне продолжающейся терапии до текущего момента, а также показал отсутствие нежелательных явлений. Эффект был одинаков у пациентов, получивших инклисиран как для вторичной, так и для первичной профилактики ССЗ. Подобный результат представили L. Ueberdiek et al. [20], наблюдавшие реципиента почечного трансплантата с прогрессирующим заболеванием периферических артерий (IIВ стадия по Фонтейну) и ИБС. Добавление инклисирана к приему аторвастатина и эзетимиба привело к снижению содержания ЛПНП в крови с 2,46 ммоль/л до 1,03, 1,14 и 1,32 ммоль/л через 6, 9 и 12 месяцев соответственно без каких-либо побочных эффектов и изменения функции трансплантата. Похожие данные представлены в исследовании О.О. Кордоновой и соавт. [21]. Высокая эффективность и безопасность инклисирана в коррекции дислипидемии отмечена также у пациентов, перенесших трансплантацию сердца и печени [18, 19, 21].

Заключение

Пациенты с хронической болезнью почек, перенесшие трансплантацию почки и имеющие

высокий и очень высокий риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, представляют собой перспективную группу для проведения гиполипидемической терапии с включением инклисирана. Дополнительное назначение препарата к двухкомпонентной терапии статином и эзетимибом приводит к стойкому снижению уровня в крови липопротеидов низкой плотности, не вызывает побочных эффектов

и не оказывает негативного влияния на функцию трансплантированной почки. Применение инклисирана целесообразно как в рамках вторичной, так и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у реципиентов почечного трансплантата. Удобный режим введения препарата повышает приверженность пациента к лечению.

Список литературы/References

1. Boenink R, Bonthuis M, Boerstra BA, Astley ME, Montez de Sousa IR, Helve J, et al. The ERA Registry Annual Report 2022: epidemiology of kidney replacement therapy in Europe, with a focus on sex comparisons. *Clin Kidney J.* 2024;18(2):sfae405. PMID: 40008269 <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae405>
2. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayer WC, et al. Trends in the causes of death among kidney transplant recipients in the United States (1996–2014). *Am J Nephrol.* 2018;48(6):472–481. PMID: 30472701 <https://doi.org/10.1159/000495081>
3. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(5):760–773. PMID: 30984976 <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz053>
4. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2313–2330. PMID: 32052833 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
5. Thölking G, Schulte C, Jehn U, Schütte-Nütgen K, Pavenstädt H, Suwelack B, et al. The tacrolimus metabolism rate and dyslipidemia after kidney transplantation. *J Clin Med.* 2021;10(14):3066. PMID: 34300232 <https://doi.org/10.3390/jcm10143066>
6. Agarwal A, Prasad GVR. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J. Transplant.* 2016;6(1):125–134. PMID: 27011910 <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.125>
7. Kurdi A, Martinet W, Meyer GRY. mTOR inhibition and cardiovascular diseases: dyslipidemia and atherosclerosis. *Transplantation.* 2018;102(2SSuppl 1):S44–S46. PMID: 28230638 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001693>
8. Barbagallo CM, Cefalù AB, Giammanco A, Noto D, Caldarella R, Ciaccio M, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic kidney disease and renal transplantation. *Life.* 2021;11(4):315. PMID: 33916487 <https://doi.org/10.3390/life11040315>
9. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD005019. PMID: 24470059 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005019>
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. PMID: 34458905 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
11. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm JR, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant.* 2004;4Suppl 7:13–53. PMID: 15027968 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6135.2004.0355.x>
12. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(9):1182–1193. PMID: 33663735 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058>
13. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):52–71. Zyryanov SK,

- Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):52–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5271>
14. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520–1530. PMID: 32197277 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
 15. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–1519. PMID: 32187462 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
 16. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2020;134:69–73. PMID: 32892993 <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018>
 17. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44(2):129–138. PMID: 36331326 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac594>
 18. Медведева ЕА, Григоренко ЕА, Митьковская НП. Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклисирана в Республике Беларусь. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):53–61. Medvedeva EA, Grigorenko EA, Mitykovskaya NP. Innovative lipidlowering therapy: experience of inclisiran use in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):54–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5417>
 19. Татаринцева ЗГ, Тхатль ЛК, Барбухатти КО, Космачева ЕД. Клинический случай успешного лечения инклисираном гиперлипидемии после трансплантации сердца. *Кардиология*. 2024;64(7):72–76. Tatarintseva ZG, Tkhatl LK, Barbuhatti KO, Kosmacheva ED. A case of successful treatment of severe hyperlipidemia after heart transplantation with inclisiran. *Kardiologiya*. 2024;64(7):72–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.7.n2679>
 20. Ueberdiek L, Jehn U, Pavenstädt H, Gebauer K, Reuter S. Novel therapeutic strategies for dyslipidemia: first report of inclisiran therapy in a kidney transplanted patient. *Transpl Int*. 2023;36:11104. PMID: 36776901 <https://doi.org/10.3389/ti.2023.11104>
 21. Кордонова О.О., Губарев К.К., Фролова Н.Ф., Светлакова Д.С., Восканян С.Э., Артюхина Л.Ю. Терапия дислипидемии с применением инклисирана в серии случаев пациентов после трансплантации почки и печени. *Клиническая нефрология*. 2024;2:13–23. Kordonova OO, Gubarev KK, Frolova NF, Svetlakova DS, Voskanyan SE, Artyukhina LYU. Treatment of dyslipidemia using inclisiran in a case series of patients after kidney and liver transplantation. *Clinical nephrology*. 2024;2:13–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/nephrology.2024.2.13-23>
 22. Cegla G, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 2019;291:62–70. PMID: 31704552 <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011>
 23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117–S314. PMID: 38490803 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
 24. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmess U, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies. *Clinical trial*. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(1):77–89. PMID: 31630870 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.021>

Информация об авторах

**Русудана Отаровна
Кантария**

канд. мед. наук, врач нефролог отделения трансплантации почки, доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0003-4388-7759>, rusiko_k@mail.ru
35% – сбор материала, анализ результатов, обсуждение данных, написание клинического случая, обзор публикаций по теме статьи

**Ольга Николаевна
Ветчинникова**

доц., д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации почки, профессор кафедры терапии Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <http://orcid.org/0000-0002-1888-8090>, olg-vetchinnikova@yandex.ru
30% – разработка дизайна, научная консультация, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи

**Ян Геннадиевич
Мойсюк**

проф., д-р мед. наук, руководитель отделения хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>, moysyuktrans@list.ru
20% – разработка дизайна, научная консультация, корректирование текста рукописи

**Денис Викторович
Хохлов**

врач нефролог 1-го терапевтического отделения ГБУЗ Московской области «Пушкинская клиническая больница им. проф. Розанова В.Н.», <https://orcid.org/0009-0008-5445-5701>, denisxoxlov12.06.1998@gmail.com
15% – сбор и анализ результатов, подготовка и описание иллюстраций

Information about the authors

Rusudana O. Kantaria

Cand. Sci. (Med.), Nephrologist of Kidney Transplantation Department, Associate Professor of the Department of Transplantation, Nephrology and Artificial Organs in Faculty of Postgraduate Medical State Institution, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, <https://orcid.org/0000-0003-4388-7759>, rusiko_k@mail.ru
35%, collection of material, analysis of results, discussion of data, reporting a clinical case, review of publications on the topic of the article

Olga N. Vetchinnikova

Assoc. Prof., Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Kidney Transplantation Department, professor of Chair of Therapy in Faculty of Postgraduate Medical State Institution, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, <http://orcid.org/0000-0002-1888-8090>, olg-vetchinnikova@yandex.ru
30%, design development, scientific consultation, review of publications on the article topic, writing and editing the manuscript

Yan G. Moysyuk

Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery and Liver Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, <https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>, moysyuktrans@list.ru
20%, design development, scientific consultation, proofreading the manuscript

Denis V. Khokhlov

Nephrologist, 1st Therapeutic Department, Pushkin Clinical Hospital n.a. Prof. Rozanov V.N., <https://orcid.org/0009-0008-5445-5701>, denisxoxlov12.06.1998@gmail.com
15%, data collection and analysis of results, preparation and description of illustrations

Статья поступила в редакцию 08.09.2025;
одобрена после рецензирования 13.10.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on September 8, 2025;
approved after reviewing on October 13, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025

Клинический случай нетипичной формы кардиомиопатии такоцубо, осложнившейся кардиогенным шоком

Э.З. Хубутия[✉], С.А. Яковлев, А.Д. Гвоздева, А.А. Фошина,
И.М. Антонов, Т.В. Шевякова, А.Г. Комарова

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

[✉]Автор, ответственный за переписку: Этери Зауровна Хубутия, врач отделения ультразвуковой диагностики ММНКЦ им. С.П. Боткина, dianna2005@rambler.ru

Аннотация

Введение. Диффузная форма кардиомиопатии такоцубо встречается крайне редко, еще реже дифференцируется от иных синдромов. Однако быстрая дифференцировка данного состояния и верный алгоритм оказания неотложной помощи приведут к правильному лечению и уменьшению числа осложнений.

Цель. Описать клиническое наблюдение успешного применения механической поддержки кровообращения с использованием веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациента с рефрактерным кардиогенным шоком, развившимся на фоне редкой бивентрикулярной формы кардиомиопатии такоцубо.

Материал и методы. Пациент – мужчина 55 лет, ранее без хронических заболеваний, с внезапно возникшей атипичной формой синдрома такоцубо. При описании клинического случая были использованы результаты лабораторных и инструментальных методов исследований из истории болезни пациента.

Результаты. Представлены особенности течения клинической картины атипичной формы синдрома такоцубо, осложнившейся кардиогенным шоком, и результаты ее лечения.

Выводы. Данный обзор клинического случая демонстрирует, что синдром такоцубо может проявляться диффузной бивентрикулярной дисфункцией, приводящей к жизнеугрожающему кардиогенному шоку. Мультимодальный подход с применением эхокардиографии, коронарной ангиографии и магнитно-резонансной томографии сердца сыграли важную роль в дифференциальной диагностике синдрома такоцубо с острым коронарным синдромом и миокардитами. Механическая поддержка кровообращения послужила успешной стратегией для быстрого и достаточного восстановления сократительной способности сердца. У пациентов с кардиогенным шоком и необструктивными коронарными артериями необходима высокая настороженность в отношении атипичных форм синдрома такоцубо.

Ключевые слова: синдром такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, экстракорпоральная мембранная оксигенация

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

Для цитирования: Хубутия Э.З., Яковлев С.А., Гвоздева А.Д., Фошина А.А., Антонов И.М., Шевякова Т.В. и др. Клинический случай нетипичной формы кардиомиопатии такоцубо, осложнившейся кардиогенным шоком. *Трансплантология*. 2026;18(1):101–108. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-101-108>

Case report of atypical takotsubo cardiomyopathy complicated by cardiogenic shock

E.Z. Khubutiya[✉], S.A. Yakovlev, A.D. Gvozdeva, A.A. Foshina,
I.M. Antonov, T.V. Shevyakova, A.G. Komarova

Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin,
5 2nd Botkinskiy Dr., Moscow 125284 Russia

[✉]Corresponding author: Eteri Z. Khubutiya, Physician, Ultrasound Diagnostics Department,
Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, dianna2005@rambler.ru

Abstract

Introduction. The diffuse form of takotsubo cardiomyopathy is extremely rare and even less frequently differentiated from other syndromes. Nevertheless, prompt identification of this condition and a correct emergency care protocol will facilitate proper treatment and minimize complications.

Objective. To describe a case of successful use of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in a patient with cardiogenic shock due to a rare biventricular form of takotsubo cardiomyopathy.

Material and methods. The patient, a 55-year-old man, without previous history of chronic disease, was admitted for an abruptly arising atypical form of takotsubo syndrome. The clinical Case Report description utilized laboratory and instrumental tests results from the patient's medical record.

Results. The characteristics of the clinical course of the atypical takotsubo syndrome complicated by cardiogenic shock, and the treatment outcomes have been presented.

Conclusions. This clinical case review has demonstrated that the Takotsubo syndrome can manifest itself as a diffuse biventricular dysfunction, leading to a life-threatening cardiogenic shock. A multimodal approach using echocardiography, coronary angiography, and cardiac magnetic resonance imaging played an important role in differential diagnosis to distinguish the disease from an acute coronary syndrome and myocarditis. Mechanical circulatory support served as a successful strategy for a rapid and adequate restoration of cardiac contractility. There is a need for heightened vigilance regarding atypical forms of takotsubo syndrome in patients with cardiogenic shock and non-obstructive coronary arteries.

Keywords: takotsubo syndrome, stress-induced cardiomyopathy, acute heart failure, cardiogenic shock, extracorporeal membrane oxygenation

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

For citation: Khubutiya EZ, Yakovlev SA, Gvozdeva AD, Foshina AA, Antonov IM, Shevyakova TV, et al. Case report of atypical takotsubo cardiomyopathy complicated by cardiogenic shock. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):101–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-101-108>

АД – артериальное давление
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОКС – острый коронарный синдром

ПЖ – правый желудочек
СН – сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

Введение

Синдром такоцубо (takotsubo, обратимая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), кардиомиопатия такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, синдром разбитого сердца) представляет собой форму острой и, как правило, обратимой сердечной недостаточности (СН), возникающей чаще вследствие эмоционального или физического стресса. Впервые синдром такоцубо был описан в 1990 году японскими исследователями K. Dote et al. [1]. Первоначально этот синдром характеризовали как тяжелую транзи-

торную дисфункцию ЛЖ с вовлечением его средних и апикальных отделов, которая спонтанно восстанавливалась в течение нескольких дней или недель [1]. В большинстве случаев синдрому такоцубо предшествует негативное эмоциональное событие, отчего и появилось название «синдром разбитого сердца». Основным названием по сей день остается «синдром такоцубо» – в честь японской глиняной ловушки для осьминогов, имеющей характерную форму с широким округлым основанием и узким горлышком, что соответствует форме ЛЖ при гипокинезии или акинезии

верхушки и средних сегментов и гиперкинезии базальных сегментов [1].

Хотя точная распространенность синдрома такоцубо неизвестна, по данным различных регистров данное заболевание диагностируется в 1–2% случаев острого коронарного синдрома (ОКС) [2]. Ранее считалось, что синдром такоцубо встречается в основном у женщин в период постменопаузы (снижение уровня эстрогена в период постменопаузы увеличивает восприимчивость кардиомиоцитов к катехоламинам), однако современные регистры демонстрируют более широкую распространенность, включая молодых женщин, мужчин, детей и даже новорожденных [2, 3].

Наиболее распространенной формой синдрома такоцубо является апикальный тип, который встречается у 80% пациентов, внесенных в The Takotsubo Registry (InterTAK, международный регистр пациентов с синдромом такоцубо) [3]. Более редко встречаются так называемые атипичные формы, характеризующиеся гипокинезией средних (14,6%) или базальных (2,2%) отделов ЛЖ, а также локальным гипокинезом (1,5%) [3]. В крайне редких случаях синдром такоцубо проявляется диффузным снижением сократимости ЛЖ, бивентрикулярной дисфункцией или изолированным поражением правого желудочка (ПЖ). Распространенность последних случаев среди всех форм кардиомиопатии такоцубо составляет менее 1%, что может быть связано с трудностями диагностики [4].

В данной статье представлен случай редкой диффузной бивентрикулярной формы кардиомиопатии такоцубо, осложнившейся кардиогенным шоком и потребовавшей применения механической поддержки кровообращения.

Клиническое наблюдение

Пациент Ф., 55 лет, с анамнезом артериальной гипертензии был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в отделение реанимации ММНҚ им. С.П. Боткина с диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST». Поводом для госпитализации послужили жалобы на внезапный приступ удушья, чувство нехватки воздуха и боли в левой половине грудной клетки. Болевой синдром был купирован изокетспреем на догоспитальном этапе.

Гемодинамические показатели на момент поступления были стабильны: артериальное давление (АД) составило 130/97 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 126 ударов в минуту. Аускультативно тоны сердца были приглушены, неритмичные, сердечные шумы не выслушивались.

По данным электрокардиографии, при поступлении зарегистрировано трепетание предсердий (тип I) проведением 2:1, частота сокращения желудочков 124 уд./мин и признаки гипертрофии ЛЖ. В лабораторных анализах отмечалось повышение уровня в крови D-димера до 1252 нг/мл, а мозгового натрийуретического гормона – до 11 900 пг/мл. Уровень тропонина при поступлении не был повышен. По данным обследования диагноз ОКС был исключен, синусовый ритм был восстановлен медикаментозно.

По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки, были выявлены признаки кардиогенного венозного застоя в малом круге кровообращения. При эхокардиографическом исследовании отмечалось снижение систолической функции ЛЖ и ПЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ 18%, TAPSE 12 мм), конечно-диастолический объем ЛЖ 114 мл, выраженная гипертрофия ЛЖ. Четких зон нарушенной локальной сократимости ЛЖ и значимых клапанных регургитаций выявлено не было.

В течение первых суток состояние пациента резко ухудшилось. В первые часы госпитализации стремительно развилась картина отека легких, что потребовало интубации и проведения искусственной вентиляции легких. Наблюдалась выраженная гипотония, потребовавшая инотропной поддержки. По данным повторной эхокардиографии, выявлено снижение ФВ ЛЖ до 8%, ухудшение сократительной способности ПЖ и расширение полости ЛЖ с конечно-диастолическим объемом 200 мл. Ситуация расценена как кардиогенный шок, в связи с чем принято решение о проведении механической поддержки кровообращения – экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). В процессе ЭКМО была проведена коронарография, по данным которой значимых стенозов коронарных артерий не было выявлено. При мультиспиральной компьютерно-томографической ангиопульмонографии данных за тромбоэмболию ветвей легочной артерии не получено (рис. 1).

В течение двух последующих суток на фоне механической поддержки кровообращения по данным эхокардиографии отмечалась положительная динамика – улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ и ПЖ (увеличение ФВ ЛЖ до 28%). Пациент был экстубирован и отлучен от ЭКМО через двое суток.

Была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием: обнаружены участки невыраженного интрамиокардиального накопления контраста и признаки невыраженного отека миокарда ЛЖ, что характерно для стресс-индуцированной кардиомиопатии (рис. 2).

Проводили лекарственную терапию бета-блокаторами, диуретиками, антикоагулянтами и статинами. На фоне лечения ангинозные боли не беспокоили, гемодинамика стабилизировалась, явления недостаточности кровообращения регрессировали.

ли, цифры АД стабилизировались на уровне 120–130/70–80 мм рт.ст. По результатам контрольной эхокардиографии, через 7 дней отмечалось улучшение систолической функции ЛЖ и ПЖ (ФВ ЛЖ – 48%, TAPSE 14 мм).

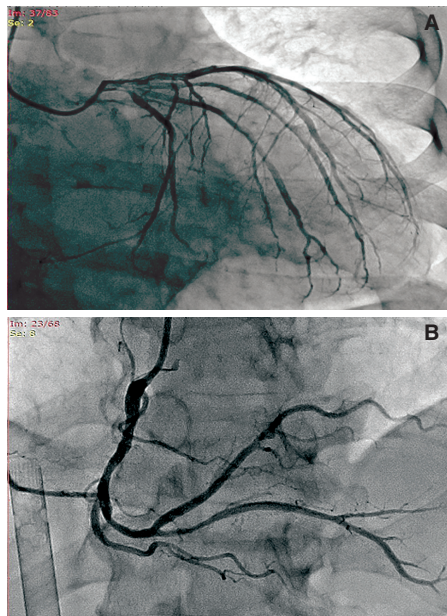


Рис. 1. Данные коронарографии. На панелях А и В представлены результаты коронарографии правой и левой коронарных артерий. Значимых гемодинамических стенозов, признаков разрыва бляшки или тромбоза не выявлено. Коронарные артерии интактны, что исключило острый коронарный синдром как причину кардиогенного шока

Fig. 1. Coronary angiography data. Panels A and B show the results of coronary angiography of the right and left coronary arteries. No significant hemodynamic stenoses, signs of plaque rupture, or thrombosis have been detected. The coronary arteries are intact, ruling out the acute coronary syndrome as the cause of cardiogenic shock

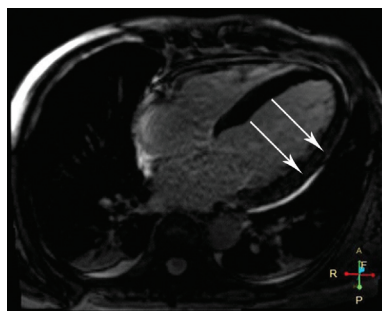


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием: 4-камерная проекция, режим отсроченного контрастирования. Невыраженное интрамиокардиальное накопление контраста в области боковой стенки левого желудочка (отмечено стрелками)

Fig. 2. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the heart: 4-chamber view, delayed contrast enhancement mode. Subtle intramyocardial contrast accumulation in the lateral wall of the left ventricle (marked with arrows)

Обсуждение

Дифференциальная диагностика кардиомиопатии такоцубо и других причин острой СН, в первую очередь инфаркта миокарда и миокардита, часто сложна из-за сходства клинических проявлений. Классические критерии кардиомиопатии такоцубо основываются на выявлении обратимых регионарных нарушений сократимости, чаще всего ЛЖ, выходящих за пределы бассейна одной коронарной артерии [4]. Дополнительными факторами, повышающими вероятность синдрома такоцубо, служат женский пол, предшествующий эмоциональный или физический стресс и наличие неврологических нарушений [4, 5]. При кардиомиопатии такоцубо по сравнению с инфарктом миокарда или миокардитом также часто отмечается сравнительно небольшое повышение уровня в крови тропонина, не соответствующее выраженности дисфункции миокарда [9].

Эхокардиография служит первоначальным методом диагностики при подозрении на синдром такоцубо, позволяя оценить сократимость желудочков и исключить возможные осложнения (например, обструкцию выносящего тракта ЛЖ или значимую митральную регургитацию). Однако ключевым методом дифференциальной диагностики кардиомиопатии такоцубо от других состояний в острой фазе является МРТ сердца с контрастированием. Для стресс-индуцированной кардиомиопатии такоцубо характерно сочетание нарушений сократимости и признаков отека миокарда и отсутствие значимого накопления контраста в фазу отсроченного контрастирования – маркера некроза или фиброза миокарда [7]. В нашем наблюдении данные МРТ, а именно выявление невыраженного интрамиокардиального отека и отсутствие рубца, полностью соответствовали диагностическим критериям синдрома такоцубо [7] и были сходны с данными, описанными в литературе [10].

Несмотря на в целом благоприятный прогноз, благодаря обратимости дисфункции миокарда, острый период синдрома такоцубо может осложняться развитием жизнеугрожающих нарушений ритма или кардиогенным шоком [7]. Основными патогенетическими механизмами развития шока могут быть выраженная дисфункция ЛЖ или ПЖ, обструкция выносящего тракта ЛЖ или острая митральная регургитация [8].

Лечение кардиогенного шока при стресс-индуцированной кардиомиопатии сопряжено с труд-

ностями, поскольку некоторые стандартные подходы (например, инотропная поддержка) могут оказаться неэффективными или ухудшить течение заболевания [8]. Раннее выявление ведущего механизма шока с помощью эхокардиографии критически важно для определения оптимальной тактики.

В представленном случае быстрое ухудшение состояния пациента, резистентное к инотропной терапии, потребовало применения ЭКМО, что согласуется с современными рекомендациями по лечению рефрактерного кардиогенного шока [8]. У нашего пациента, как и в случае, описанном А.М. Алиевой и соавт. [11], ключевую роль в выздоровлении сыграла своевременная диагностика и интенсивная терапия, включая механическую поддержку, которая способствовала созданию условий для спонтанного восстановления функции миокарда ("bridge-to-recovery").

Заключение

Представленный случай описывает редкую атипичную форму кардиомиопатии такоцубо,

характеризующуюся бивентрикулярным диффузным снижением сократимости и осложнившуюся развитием кардиогенного шока. Дифференциальная диагностика синдрома такоцубо с острым инфарктом миокарда и миокардитом в подобных ситуациях сложна и требует комплексного подхода, включающего клиническую оценку и оценку динамики лабораторных маркеров и данных визуализации. В ургентных ситуациях у пациентов с нестабильной гемодинамикой эхокардиография играет важнейшую роль. В представленном случае эхокардиография способствовала инициации механической поддержки кровообращения до того как развилась развернутая картина кардиогенного шока. В дальнейшем данные визуализации и лабораторных исследований помогли выбрать верную тактику и избежать необоснованных вмешательств. У пациентов с острой сердечной недостаточностью или кардиогенным шоком без обструкции коронарных артерий необходимо иметь настороженность в отношении редких атипичных форм кардиомиопатии такоцубо.

Список литературы/References

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol.* 1991;21(2):203–214. PMID: 1841907
2. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008;155(3):408–417. PMID: 18294473 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.008>
3. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(10):929–938. PMID: 26332547 <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa1406761>
4. Schweiger V, Cammann VL, Crisci G, Gilhofer T, Schlenker R, Niederseer D, et al. Temporal trends in Takotsubo syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2024;84(13):1178–1189. PMID: 39217551 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.076>
5. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018;39(22):2032–2046. PMID: 29850871 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>
6. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, Seifert B, Napp LC, Diekmann J, et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1036–1042. PMID: 27928880 <https://doi.org/10.1002/ejhf.683>
7. Fröhlich GM, Schoch B, Schmid F, Keller P, Sudano I, Lüscher TF, et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):328–332. PMID: 22044675 <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.077>
8. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J.* 2018;39(22):2047–2062. PMID: 29850820 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077>
9. Subbaraman S, Rajan SC, Veeraiyan S, Natarajan P. Takotsubo cardiomyopathy: role of cardiac MRI. *J Radiol Case Rep.* 2021;15(6):26–32. PMID: 34276878 <https://doi.org/10.3941/jrcr.v15i6.4138>
10. Алиева А.М., Резник Е.В., Хачирова Э.А., Светлаков В.И., Теплова Н.В., Буторова Е.А. и др. Кардиомиопатия такоцубо у женщины 78 лет (клиническое наблюдение). *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2025;9(1):85–92. Alieva AM, Reznik EV, Khachirova EA, Svetlakov VI, Teplova NV, Butorova EA, et al. Takotsubo cardiomyopathy in a 78-year-old woman: case report. *Russian Medical Inquiry.* 2025;9(1):85–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2025-9-1-11>
11. Kato K, Di Vece D, Kitagawa M, Yamamoto K, Aoki S, Goto H, et al. Cardiogenic shock in takotsubo syndrome: etiology and treatment. *Cardiovasc Interv Ther.* 2024;39(4):421–427. PMID: 39039401 <https://doi.org/10.1007/s12928-024-01031-3>

Информация об авторах

Этери Зауровна Хубутия	врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0009-0006-1732-7140 , diana2005@rambler.ru 25% – получение (сбор) данных для анализа, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ собранных данных
Сергей Алексеевич Яковлев	врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0002-8254-2625 23% – получение (сбор) данных для анализа в соответствии с дизайном исследования, визуализация
Анна Дмитриевна Гвоздева	канд. мед. наук, врач кардиолог, научный сотрудник, врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0002-5684-9842 22% – разработка дизайна исследования, валидация, редактирование текста
Анна Александровна Фошина	врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0009-0001-2169-4553 9% – концептуализация и методология исследования, анализ данных
Иван Михайлович Антонов	врач кардиолог, реаниматолог-анестезиолог, заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 43 ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0009-0006-5199-2144 8% – получение данных для анализа в соответствии с дизайном исследования, анализ
Татьяна Владимировна Шевякова	канд. мед. наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики, старший научный сотрудник, научного отдела ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0003-1166-2969 7% – администрирование, общая концепция исследования и контроль проекта
Анна Григорьевна Комарова	канд. мед. наук, врач кардиолог, заместитель главного врача по медицинской части, ведущий научный сотрудник научного отдела ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, https://orcid.org/0000-0002-8633-7012 6% – администрирование, общая концепция исследования и контроль проекта

Information about the authors

Eteri Z. Khubutiya	Physician, Ultrasound Diagnostics Department Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0009-0006-1732-7140 , diana2005@rambler.ru 25%, obtaining data for analysis, manuscript writing, review of publications on the topic of the article, analysis of the collected data
Sergey A. Yakovlev	Physician, Diagnostic Ultrasonography Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0002-8254-2625 23%, obtaining data for analysis in accordance with the study design, imaging
Anna D. Gvozdeva	Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Research Associate, Physician of the Functional Diagnosis Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0002-5684-9842 22%, study design development, validation, text editing
Anna A. Foshina	Physician, Diagnostic Ultrasonography Department Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0009-0001-2169-4553 9%, study concept and methodology, data analysis
Ivan M. Antonov	Cardiologist, Intensivist-anesthesiologist, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit No. 43, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0009-0006-5199-2144 8%, obtaining data for analysis in accordance with the study design, data analysis
Tatyana V. Shevyakova	Cand. Sci. (Med.), Head of the Diagnostic Ultrasonography Department, Senior Research Associate, Research Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0003-1166-2969 7%, study management, overall study concept and project supervision
Anna G. Komarova	Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Leading Research Associate, Research Department, Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center n.a. S.P. Botkin, https://orcid.org/0000-0002-8633-7012 6%, study management, overall study concept and project supervision

Статья поступила в редакцию 10.06.2025;
одобрена после рецензирования 03.07.2025;
принята к публикации 29.09.2025

The article was received on June 10, 2025;
approved after reviewing on July 3, 2025;
accepted for publication on September 29, 2025

Ультразвуковые эластография/эластометрия и стеатометрия при трансплантации печени

Ю.Р. Камалов✉, Е.Ю. Крыжановская, А.В. Филин, В.А. Сандриков

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, стр. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Юлий Рафаэлевич Камалов, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, kamalov53@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. В настоящее время трансплантация печени остается наиболее эффективным методом лечения в основном терминальных стадий хронических диффузных заболеваний печени. Успех трансплантации зависит, в том числе, от адекватности выбора донорской печени, своевременной диагностики диффузных изменений трансплантата печени. В последние годы опубликованы многочисленные сообщения о применении при обследовании пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени ультразвуковых эластометрии/эластографии и стеатометрии, значительно меньше публикаций о применении этих методов при трансплантации печени.

Цель. Обобщить современные данные об использовании ультразвуковых эластометрии/эластографии и стеатометрии на различных этапах трансплантации печени.

Материал и методы. Проведен анализ данных зарубежных и отечественных исследований, посвященных использованию различных методов ультразвуковых эластометрии/эластографии и стеатометрии в до- и послеоперационных периодах при трансплантации печени. Поиск литературных данных был произведен в международных базах данных (PubMed/MedLine/ResearchGate) и в научной электронной библиотеке России (eLIBRARY.RU) за период 2006–2024 годов.

Заключение. В проанализированных публикациях показана высокая информативность ультразвуковых эластометрии/эластографии и стеатометрии в выявлении фиброза и стеатоза донорской и трансплантированной печени, а также при отторжении трансплантата печени в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация печени, фиброз трансплантированной печени, стеатоз трансплантированной печени, ультразвуковая эластография/эластометрия, ультразвуковая стеатометрия

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

Для цитирования: Камалов Ю.Р., Крыжановская Е.Ю., Филин А.В., Сандриков В.А. Ультразвуковые эластография/эластометрия и стеатометрия при трансплантации печени. *Трансплантология*. 2026;18(1):109–124. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-109-124>

Ultrasound elastography/elastometry and steatometry in liver transplantation

Yu.R. Kamalov✉, E.Yu. Kryzhanovskaya, A.V. Filin, V.A. Sandrikov

Petrovsky National Research Centre of Surgery,
2 Bldg. 1 Abrikosovskiy In., Russia 119435 Moscow

✉Corresponding author: Yuliy R. Kamalov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Ultrasound Diagnosis Laboratory, Department of Clinical Physiology, Instrumental and Radiology Diagnosis, Petrovsky National Research Centre of Surgery, kamalov53@yandex.ru

Abstract

Background. Currently, liver transplantation remains the most effective method of treating mostly the advanced stages of chronic diffuse liver diseases. The success of liver transplantation depends, in particular, on the adequate choice of a donor liver, timely diagnosis of diffuse changes in the liver graft. In recent years, numerous reports have been published on the use of ultrasound elastometry/elastography and steatometry in the examination of patients with chronic diffuse liver diseases; and there are significantly fewer publications on the use of these methods in liver transplantation.

Objective. To summarize current data on the use of ultrasound elastometry/elastography and steatometry at various stages of liver transplantation.

Material and methods. The analysis of data from foreign and native studies on the use of various methods of ultrasound elastometry/elastography and steatometry in the pre- and postoperative periods during liver transplantation has been performed. The literature data was searched in international databases (PubMed/MedLine/ResearchGate) and in the scientific electronic library of Russia (eLIBRARY.RU) for the period from 2006–2024.

Conclusion. The analyzed publications show the high informative value of ultrasound elastometry/elastography and steatometry in detecting fibrosis and steatosis in donor and transplanted livers, and capabilities of these methods in acute liver transplant rejection.

Keywords: liver transplantation, fibrosis of the transplanted liver, steatosis of the transplanted liver, ultrasound elastography/elastometry, ultrasound steatometry

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

For citation: Kamalov YuR, Kryzhanovskaya EYu, Filin AV, Sandrikov VA. Ultrasound elastography/elastometry and steatometry in liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):109–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-109-124>

АБП – алкогольная болезнь печени
АИГ – аутоиммунный гепатит
КЗ – коэффициент затухания
КЗПГ – клинически значимая портальная гипертензия
КПЗ – контролируемый параметр затухания
кПХЗП – компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени
МКР – межквартильный размах
МРТ – магнитно-резонансная томография
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОКО – острое клеточное отторжение
ООП – отрицательное отношение правдоподобия
ОПЗ – отрицательное прогностическое значение
ПАА – прямой противовирусный агент
ПБЦ – первичный билиарный цирроз
ПВГД – печеночно-венозный градиент давления
ПОП – положительное отношение правдоподобия

ППЗ – положительное прогностическое значение
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ССВ – скорость сдвиговой волны
ТП – трансплантация печени
ТЭ – транзиентная эластометрия
УВО – устойчивый вирусологический ответ
УЗ – ультразвук
ХДЗП – хроническое диффузное заболевание печени
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
2DSWE – двумерная сдвиговолновая эластометрия (2D shear wave elastometry)
AUC – площадь под «кривой ошибок» (Area Under Curve)
HBV – вирусный гепатит В
HCV – вирусный гепатит С
PDFF – доля жира, взвешенная по протонной плотности
pSWE – точечная сдвиговолновая эластометрия (point shear wave elastometry)
SWD – дисперсия сдвиговых волн (shear wave dispersion)

Введение

Трансплантация печени до настоящего времени остается единственным радикальным методом лечения терминальных стадий хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), некоторых

ее опухолевых поражений и острой печеночной недостаточности [1].

Выживаемость пациентов после трансплантации печени (ТП) в последнее десятилетие улучшилась из-за совершенствования иммуносупрессии, хирургической техники и постоперационного

наблюдения [2] и достигла 92,4%, 86,8% и 83,7% через один год, 5 и 10 лет соответственно.

Без своевременного лечения реципиенты, у которых развивается фиброз трансплантата (ФТ) 2-й степени ($F > 2$ по шкале Метавир) в течение первого года после ТП, имеют меньшую выживаемость из-за скомпрометированного состояния трансплантата и необходимости ретрансплантации [3].

По мнению M. Radindranath et al. (2023) [4], наиболее частыми причинами развития ФТ при трупной ТП являются возвратный вирусный гепатит С, первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный цирроз, но в ближайшем будущем неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), аутоиммунный гепатит и алкогольная болезнь печени также будут среди причин развития ФТ.

Среди других факторов, помимо фиброза, дисфункцию трансплантата печени могут вызывать острое и хроническое отторжение, ишемическо-реперфузионное повреждение в раннем послеоперационном периоде, первичное плохое функционирование графта.

Среди лучевых методов диагностики за последние 20 лет ультразвуковая (УЗ) эластография/эластометрия, а в последние годы и УЗ стеатометрия показали свою высокую эффективность в диагностике соответственно фиброза и стеатоза печени у пациентов с ХДЗП, которым не выполнялась ТП [5–8]. Особое внимание следует обратить на рекомендации Всемирной федерации по ультразвуку в медицине и биологии, опубликованные в 2024 году [7, 8]. Однако вопросам

использования УЗ эластографии/эластометрии и стеатометрии при ТП уделено значительно меньше внимания.

Основной целью данной статьи являлось представление современных данных об использовании УЗ эластометрии/эластографии и стеатометрии на различных этапах ТП.

Среди методов УЗ эластометрии/эластографии и стеатометрии при ТП наиболее широко использовалась транзистентная эластометрия (ТЭ) [9, 10], существенно меньше сообщений об использовании точечной (point shear wave elastometry, pSWE) и двумерной (2D shear wave elastometry 2DSWE) сдвиговолновой эластометрии, а также дисперсии сдвиговых волн (shear wave dispersion, SWD).

Ультразвуковые технологии эластометрии/эластографии и стеатометрии, их применение у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, которым не выполнялась трансплантация печени

Для диагностики фиброза печени широко применяются диагностическая УЗ аппаратура различных производителей и разные методики количественной эластометрии (см. табл. 1, [8]).

Согласно современным представлениям, формирование фиброза печени у пациентов с ХДЗП является непрерывным процессом, и пациенты с более высокой стадией фиброза (стадия F3–F4) подвержены риску осложнений (асцит, кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка, печеночная энцефалопатия). Для пациентов с

Таблица 1. Современные методы количественной сдвиговолновой эластометрии

Table 1. Modern methods of quantitative shear wave elastometry

Метод эластометрии/эластографии	Сокращения	Коммерческое название (производитель)	Источник сдвиговых волн	Наличие УЗ изображения печени	Цветокодированная эластограмма в реальном времени
Транзистентная эластометрия	TE	VCTE (Echosens, Франция)	Механический вибратор	Нет	Нет
Точечная сдвиговолновая эластометрия	pSWE	ElastPQ (Philips, Нидерланды) QElaXto (Esaote, Италия) S-shearwave (Samsung, Южная Корея) STQ (Mindray, КНР) SWM (Hitachi, Япония) VTQ (Siemens, ФРГ)	Индукцированный УЗ импульс сфокусированной радиационной силы (ARFI)	Есть	Нет
Двумерная (2D) сдвиговолновая эластометрия/эластография	2D-SWE	VTIQ (Siemens, ФРГ) 2D-SWE.GE (General Electric, США) ElastQ (Philips, Нидерланды) SSI (Supersonic Imagine, Франция) STE (Mindray, КНР) ToSWE (Toshiba/Cannon, Япония)	Индукцированный УЗ импульс сфокусированной радиационной силы (ARFI)	Есть	Есть

тяжелым фиброзом или циррозом печени, которые имеют бессимптомное течение, предложен термин «компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени» (кПХЗП) [11, 12].

У больных кПХЗП степень портальной гипертензии является прогностическим показателем декомпенсации печени и (или) смерти. Печеночно-венозный градиент давления (ПВГД), равный или превышающий 10 мм рт.ст. (норма – 3–5 мм рт.ст.), определяет наличие «клинически значимой портальной гипертензии» (КЗПГ), которая связана с 4-кратным увеличением риска декомпенсации кПХЗП [13].

С клинической точки зрения, по мнению R.G. Barr et al. (2020) [14], более важно исключить наличие фиброза/цирроза печени по результатам УЗ эластометрии, чем дать их характеристику в соответствии с гистологическими стадиями фиброза по Метавир, так как пороговые значения жесткости печени стадий фиброза по Метавир могут различаться в зависимости от использования УЗ аппаратуры разных производителей, методик и УЗ датчиков.

Жесткость печени при УЗ эластометрии измеряется в метрах в секунду (м/с) или в килопаскалях (кПа).

Для применения в клинической практике жесткости печени, определяемой при ТЭ, предложен следующий алгоритм (см. рис. 1).



Рисунок. Алгоритм для неинвазивного определения компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени и клинически значимой портальной гипертензии при транзитной эластометрии («правило 5»). АБП – алкогольная болезнь печени, ЭГДС – эзофагогастро-дуоденоскопия; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, HCV – вирусный гепатит С, HBV – вирусный гепатит В [15]

Figure. Algorithm for non-invasive identification of compensated progressive chronic liver disease and clinically significant portal hypertension when using transient elastometry ("rule of 5"). ALD, alcoholic liver disease; EGDS, esophagogastroduodenoscopy; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus [15]

Рекомендации американских исследователей [14] по интерпретации показателей жесткости печени при pSWE и 2DSWE представлены в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендации по интерпретации значений жесткости печени, полученные с помощью методов точечной и двумерной сдвиговолновой эластометрии («правило 4») у пациентов с вирусным гепатитом и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [14]

Table 2. Recommendations for the interpretation of liver stiffness values obtained using point and two-dimensional shear wave elastometry ("rule of 4") in patients with viral hepatitis and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [14]

Значения жесткости печени	Рекомендации
<5 кПа (<1,3 м/с)	Высокая вероятность отсутствия фиброза
<9 кПа (1,7 м/с)	При отсутствии других известных клинических признаков исключается кПХЗП. Если известны клинические признаки, может потребоваться дальнейшее тестирование для подтверждения кПХЗП
9–13 кПа (1,7–2,1 м/с)	Предположительно наличие кПХЗП, но для подтверждения требуется дополнительное обследование
>13 кПа (2,1 м/с)	Включает наличие кПХЗП
>17 кПа (2,4 м/с)	Предположительно наличие КЗПГ

Измерения жесткости печени должны интерпретироваться с учетом анамнеза пациента, этиологии заболевания печени, а также клинических и лабораторных данных. Существует несколько причин, которые могут привести к увеличению жесткости печени независимо от ее фиброза, и они являются «запутывающими» факторами (confounding factors), влияющими на определение стадии фиброза печени. К ним относят острый гепатит, повышение активности трансаминаз, обструктивный холестаз, инфильтративные заболевания, застойные болезни сердца и любые другие состояния, при которых увеличивается объем крови в печени, такие как прием пищи, интенсивные физические упражнения или задержка дыхания при глубоком вдохе [7].

Для стеатоза печени принята следующая градация в зависимости от процента содержания жира по D.E. Kleiner et al. (2005) [16]: степень 0 – отсутствие жирового гепатоза (содержание жира менее 5%); степень 1 – жировой гепатоз легкой степени (содержание жира 5–33%); степень 2 – умеренный жировой гепатоз (содержание жира 33–66%); степень 3 – жировой гепатоз тяжелой степени (содержание жира более 66%).

В последние годы для оценки степени стеатоза печени интенсивно развивается УЗ стеатометрия, используют коэффициент затухания, коэффициент обратного рассеивания и определение скорости звуковой волны.

Наиболее широко в качестве метода оценки стеатоза печени используется контролируемый параметр затухания (КПЗ) на УЗ системе Fibroscan фирмы Echosence (Франция). С 2010 года было опубликовано более 700 статей по использованию КПЗ для выявления и оценки степени стеатоза печени [8]. Наиболее значимым представляется сообщение P.J. Eddowes et al. (2019) [17], которое показывает контролируемые биопсией данные из проспективного многоцентрового исследования, включающего 380 измерений КПЗ у пациентов с риском НАЖБП: пороговые значения КПЗ для $S \geq S_1$, $S \geq S_2$ и $S \geq S_3$ составили 302 дБ/м 331 дБ/м и 337 дБ/м, соответственно.

В клинической практике надежное пороговое значение КПЗ важно для определения любой степени стеатоза при установлении диагноза НАЖБП. Значение КПЗ, равное 288 дБ/м, определенное при сопоставлении с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) – PDFF (PDFF – доля жира, взвешенная по протонной плотности), может служить наилучшим доступным эталоном в обнаружении стеатоза печени ($S > 0$) [17].

В 37 исследованиях использования коэффициента затухания (КЗ) на УЗ системах различных фирм (Canon, GE, Fujifilm, Samsung) у пациентов без ТП получены следующие пороговые значения: для $S_1 > 0,59-0,77$ дБ/см/МГц, для $S_2 > 0,65-0,85$ дБ/см/МГц, а для $S_3 > 0,63-0,91$ дБ/см/МГц, и AUC (Area Under Curve, площадь под «кривой ошибок») для всех стадий стеатоза, как правило, выше 0,80. Окончательный диагноз устанавливался на основании гистологического исследования биоптата печени или при МРТ–PDFF [8].

Ультразвуковая эластометрия/эластография и стеатометрия у потенциальных доноров

Донорство печени обычно происходит после констатированной смерти головного мозга. В последние десятилетия из-за нехватки доступных трупных трансплантатов печени все более широким становится использование трансплантатов печени от маргинальных доноров или фрагментов печени живых родственных доноров.

В последние годы количество ТП от живых доноров значительно возросло при сопоставимых

результатах с результатами трансплантации трупных органов [18]. У детей часто выполняют родственную трансплантацию левого латерального сегмента печени взрослого, а у взрослых пациентов – правой доли печени. Родственная трансплантация фрагментов печени улучшает выживаемость реципиентов и сокращает списки ожидания в центрах трансплантации [18, 19]. Случаи смерти, связанные с донорством печени, наблюдали примерно у 0,2% пациентов [20].

Точные критерии оценки доноров варьируются в зависимости от позиций центров трансплантологии; но необходимо, чтобы любой донор проходил минимальный скрининг. Критерии исключения донорства печени следующие: наличие цирроза печени или ее фиброза ≥ 2 -й стадии, а также наличие значительного стеатоза. Степень допустимого стеатоза печени варьирует; однако показатель $S > 20\%$ при биопсии печени используется как возможный критерий исключения донорства. Необходимость биопсии печени сохраняется для точной оценки наличия стеатоза или фиброза потенциального трансплантата печени [21, 22].

Сочетанное применение ТЭ и КПЗ полезно для определения фиброза и стеатоза печени у потенциального донора, а также возвратной или de novo НАЖБП у реципиента [10]. В работе C. Mancía et al. (2015) [23] при обследовании 55 потенциальных родственных доноров было показано, что измерение КПЗ имело AUC 78% для слабого и 88% для умеренного стеатоза печени. Верификация диагноза производилась при гистологическом исследовании биоптата печени. Y.H. Yen et al. (2018) [24] сравнили КПЗ и результаты интраоперационной биопсии печени у 54 родственных доноров фрагмента печени. Эти авторы установили, что порог 257 дБ/м имел для выявления стеатоза печени чувствительность 100% и специфичность 89,4%, положительное прогностическое значение (ППЗ) – 58,3%, отрицательное прогностическое значение (ОПЗ) – 100%, что, по мнению авторов, позволяет достоверно использовать КПЗ для исключения стеатоза печени.

W.-Y. Liu et al. (2020) [25] дооперационно обследовали печень потенциального донора со смертью мозга при В-сканировании с использованием специально разработанной оценочной системы и при pSWE (iU-Elite; Philips, Нидерланды). Они показали, что с высокой диагностической точностью возможно прогнозировать развитие ранней (в течение первой недели после ТП) дисфункции трансплантата при pSWE [AUC – 0,929

(порог 4,35 кПа)], а при использовании комбинации pSWE и УЗ оценочной системы AUC была равна 0,935.

Таким образом, приведенные исследования показывают высокую эффективность УЗ стеатометрии в выявлении стеатоза печени у потенциальных родственных и трупных доноров печени.

Ультразвуковая эластометрия/эластография при остром отторжении трансплантированной печени

Точный диагноз острого клеточного отторжения (ОКО) основывается на гистологическом исследовании трансплантата печени. Тем не менее, ОКО может быть заподозрено при увеличении показателей ТЭ при динамическом посттрансплантационном наблюдении. Пилотное исследование 27 пациентов после ТП показало, что пациенты с умеренным/выраженным ОКО имели более высокие показатели жесткости трансплантата печени, чем пациенты со слабым ОКО, что предполагает ассоциацию между жесткостью трансплантата печени и ОКО [26].

В исследовании G. Crespo et al. (2016) [26] динамическое наблюдение с использованием ТЭ показало снижение жесткости трансплантата печени при успешном лечении умеренного/выраженного ОКО, а прогрессирующее увеличение жесткости трансплантата было выявлено у одного пациента с развитием гистологически доказанного хронического отторжения.

Эти исследования показывают полезность ТЭ в выборе пациентов для выполнения биопсии печени при подозрении на ОКО, так как понятно, что сама по себе жесткость трансплантата не может заменить биопсию печени для диагностики ОКО.

L. Monti et al. (2020) [27] у 54 детей после ТП ретроспективно сопоставили результаты гистологического исследования биоптата и pSWE (Acuson S 2000, Siemens, Германия) трансплантата печени. Биопсию печени и pSWE проводили при наличии изменений показателей цитолиза или холестаза (билирубина, трансаминазы или гамма-глутамилтрансферазы), а также через 1 год после трансплантации или один раз в год в рамках рутинного ежегодного наблюдения. Включали только измерения pSWE, полученные в течение 5 дней до или после биопсии печени. Медиана скорости сдвиговой волны (ССВ) была выше у пациентов с острым отторжением (2,03 м/с; межквартильный размах – МКР – 1,80–2,45 м/с) по сравнению с пациентами с

идиопатическим гепатитом (1,33 м/с; МКР 1,12–1,53 м/с), портальной гипертензией (1,42 м/с; МКР 1,32–1,72 м/с), холангитом (1,56 м/с; МКР 1,07–1,62 м/с) или нормальной функцией печени (1,23 м/с; МКР 1,12–1,29 м/с) при протокольных биопсиях (все сравнения, $p < 0,01$). ССВ выше 1,73 м/с была прогностической для острого отторжения (AUC 0,966). ССВ также показала удовлетворительную диагностическую точность при нормальной функции печени (AUC 0,791). ССВ не была прогностической для гепатита (AUC 0,402), портальной гипертензии (AUC 0,556) или холангита (AUC 0,420). По мнению этих авторов, pSWE можно использовать у детей с нарушением функции трансплантата вместо его биопсии.

В исследовании G.M. Andrade et al. (2022) [28] у 61 пациента после ТП было выполнено 545 исследований жесткости печени посредством pSWE (Siemens S2000, Германия) (ежедневное измерение жесткости трансплантата печени в течение первых 7 послеоперационных дней). Ранняя дисфункция аллотрансплантата и его утрата-функции произошли у 27 (44,2%) и 17 (27,8%) пациентов соответственно. Диагностическая информативность pSWE для прогнозирования ранней дисфункции аллотрансплантата и его ранней утраты, по данным этих авторов, представлена в табл. 3.

Ни один из других методов (критерии Олтофа, MELD, MELD-5, MEAF, BAR, биомаркеры) не показал лучших результатов, чем эластометрия для прогнозирования ранней утраты функции аллотрансплантата. Эластометрия, проведенная в течение первой недели после ТП, по мнению этих авторов, может точно прогнозировать раннюю дисфункцию и утрату аллотрансплантата печени.

При оценке повышения жесткости трансплантированной печени при ОКО необходимо учитывать, что оно обусловлено не развитием ее фиброза, а возникновением острых некровоспалительных изменений, степень которых в определенной мере отражается в показателях жесткости трансплантата, что может быть использовано для прогноза ранней дисфункции трансплантата печени или его утраты.

Ультразвуковая эластометрия/эластография и стеатометрия в отдаленном посттрансплантационном периоде

В отдаленном посттрансплантационном периоде дисфункция трансплантата печени может возникать вследствие разнообразных причин с различной частотой (табл. 4) [4, 29].

Таблица 3. Диагностическая информативность точечной сдвиговой эластометрии в прогнозировании ранней дисфункции трансплантата печени и (или) его утраты [28]

Table 3. Diagnostic informative value of point shear wave elastometry in predicting early liver graft dysfunction and/or loss [28]

Клинические проявления (порог)	Диагностическая информативность
Ранняя дисфункция трансплантата (жесткость в первый послеоперационный день >2,39 м/с)	диагностическая точность – 0,83 чувствительность – 0,41 специфичность – 0,97 ППЗ – 0,92 ОПЗ – 0,67 ПОП – 13,85
Нормальная функция трансплантата (жесткость в первый послеоперационный день <1,65 м/с)	диагностическая точность – 0,83 чувствительность – 0,96 специфичность – 0,50 ППЗ – 0,60 ОПЗ – 0,94 ООП – 0,07
Ранняя утрата аллотрансплантата (жесткость трансплантата печени >2,25 м/с)	диагностическая точность – 0,93 чувствительность – 0,76 специфичность – 0,98 ППЗ – 0,93 ОПЗ – 0,91 ПОП – 33,65
Исключение возможности утраты трансплантата (жесткость трансплантата <1,75 м/с)	диагностическая точность – 0,93 чувствительность – 0,94 специфичность – 0,94 ППЗ – 0,50 ОПЗ – 0,97 ООП – 0,09

Примечания: ООП – отрицательное отношение правдоподобия, ОПЗ – отрицательное прогностическое значение, ПОП – положительное отношение правдоподобия, ППЗ – положительное прогностическое значение

Ультразвуковая эластометрия/эластография трансплантата печени при возвратном вирусном гепатите С

Первое исследование, оценивающее эффективность ТЭ у пациентов с пересаженной печенью и возвратным гепатитом С, показало хорошую корреляцию жесткости печени с гистологическими показателями фиброза печени и ПВГД [30].

Диагностическая эффективность (точность) ТЭ при диагностике стадии фиброза трансплантата печени была хорошей для значительного фиброза (стадия ≥ 2 по Metavir, $F \geq 2$), отличной для выраженного фиброза (стадия ≥ 3 по Metavir, $F \geq 3$) и цирроза (стадия 4 по Metavir, F_4), при этом показатели ТЭ имели большую отрицательную, чем положительную прогностическую силу для диагностики цирроза [30].

Таблица 4. Причины дисфункции трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде и их частота

Table 4. The causes of liver graft dysfunction in the late post-transplant period and their rates

Причина дисфункции	Частота в 5-летнем периоде наблюдения после ТП
Возвратный АИГ	30%
De novo АИГ	<5%
Возвратный HBV	100%, если HBV ДНК – положительная, менее часто, если HBV ДНК отрицательная
Возвратный HCV	Почти универсально при HCV-репликации перед трансплантацией
Возвратный ПБЦ	20–30%, увеличение частоты со временем
Острое отторжение	<30% причин отдаленной дисфункции
Хроническое отторжение	3%
Идиопатический посттрансплантационный гепатит	55–60%
De novo или возвратный неалкогольный стеатогепатит	10–70%
Алкогольная болезнь печени	16%

Примечания: АИГ – аутоиммунный гепатит; HBV – вирусный гепатит В, HCV – вирусный гепатит С, ПБЦ – первичный билиарный цирроз, ПСХ – первичный склерозирующий холангит

Также у пациентов, которым была сделана ТП от живого донора, эффективность ТЭ оказалась отличной в диагностике фиброза печени [31].

Перисинусоидальный фиброз, который является определяющим фактором портальной гипертензии у пациентов с пересаженной печенью, оказался фактором, влияющим на значения ТЭ при однофакторном анализе [32].

В исследованиях, не связанных с ТП, отмечено, что на показатели жесткости влияет гистологическая активность заболевания печени вследствие отека тканей, возникающего в ходе некро-воспалительного процесса [33].

При динамическом наблюдении 49 нелеченых реципиентов с возвратным гепатитом С с ежегодным повторным определением жесткости трансплантата печени в сочетании с базовой оценкой и биопсией печени через 2 года было показано, что исследования ТЭ позволяют продлить временной интервал между протокольными биопсиями для реципиентов с легким/стабильным рецидивирующим гепатитом С от ежегодного до раз в два года или даже дольше, таким образом, сокращая на треть количество биопсий трансплантата по протоколу [34]. Два длительных исследования

продемонстрировали, что ранние обследования посредством ТЭ в первый год после ТП были способны различать пациентов с быстро прогрессирующим и медленно прогрессирующим возвратным гепатитом С [35, 36]. Результаты изучения повторных измерений при ТЭ жесткости трансплантированной печени, проведенные через 3, 6, 9 и 12 месяцев после ТП показали, что угол наклона кривой изменений жесткости печени (то есть графика «жесткость печени – время») была значительно больше у «быстрых», чем у «медленных» (в зависимости от темпов развития фиброза трансплантата) «фиброзеров» (то есть пациентов с развитием фиброза трансплантата печени). У «быстрых фиброзеров» крутизна изменений жесткости была равна: соответственно 0,42 кПа/мес, а у «медленных фиброзеров» – 0,05 кПа/мес по данным исследования J.A. Carrion et al. (2010) [35], а по данным исследования C. Rigamonti et al. (2010) [36] – 0,40 и 0,05 кПа/мес соответственно. Пороговое значение жесткости печени при ТЭ $\geq 7,9$ кПа на 6-м месяце после ТП могло выявить 67% «быстрых» «фиброзеров» [35, 36].

В другом исследовании, в котором оценивали 173 пациента с легким рецидивирующим гепатитом С, что определялось по отсутствующему или минимальному фиброзу при биопсии печени или жесткости печени при ТЭ $< 8,7$ кПа через 1 год после ТП (сроки наблюдения составили 80 месяцев), кумулятивный риск цирроза составил 13% и 30% через 5 и 10 лет после ТП соответственно [36]. Ранние изменения жесткости печени оказались очень полезными для выявления реципиентов с риском развития цирроза: крутизна изменений жесткости печени в течение первых 2 лет после ТП была значительно больше у пациентов, у которых развился цирроз (0,331 кПа/месяц) по сравнению с пациентами, у которых цирроз не развился в течение последующего наблюдения (0,091 кПа/месяц, $p=0,038$). Ни у одного из пациентов, наблюдавшихся в течение 18 месяцев после ТП с жесткостью печени $< 7,8$ кПа, фиброз не прогрессировал до стадии цирроза [37].

В одной из первых статей [38], посвященных использованию 2DSWE при ТП, показано, что среди 142 пациентов с исходными хроническими вирусными гепатитами В и С показатели жесткости печени через 4 месяца после ТП были выше у тех, у кого был выявлен возвратный вирусный гепатит или отторжение по сравнению с пациентами без или со слабым отторжением ($12,29 \pm 8,13$ кПа vs $6,33 \pm 2,10$ кПа, соответствен-

но, $p < 0,001$). Эти авторы использовали УЗ систему Aixplorer (Aix-en-Provence, Франция).

Успешная вирусная эрадикация и, как следствие, увеличение выживаемости [39] в настоящее время достижимы после введения в лечение безопасных и высокоэффективных прямых анти-вирусных агентов (ПАА) у более чем 95% реципиентов трансплантата с рецидивирующим гепатитом С. Кроме того, HCV-реципиентам после ТП может по-прежнему потребоваться наблюдение за фиброзом печени, несмотря на эрадикацию HCV с помощью ПАА, поскольку такие невирусные сопутствующие заболевания, как НАЖБП, de novo аутоиммунный гепатит, отторжение или другие повреждения могут повлиять на трансплантат печени.

Однако влияние уменьшения воспалительной активности, регресса фиброза и портальной гипертензии на снижение показателей жесткости печени нуждается в уточнении, так как это может быть связано не только с регрессом септального фиброза/цирроза, но и с ремоделированием перисинусоидального фиброза.

E. Mauro et al. (2018) [40] исследовали 112 реципиентов, инфицированных вирусом гепатита С, после ТП, которые достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО) в период с 2001 по 2015 год. Биопсия печени была проведена до лечения и через 12 месяцев после УВО: у 67% пациентов наблюдали регрессию фиброза, то есть снижение ≥ 1 стадии по шкале Metavir при последующей биопсии печени; у 31% – стабилизацию, и только у 2% наблюдалось ухудшение стадии. У 84 пациентов ТЭ выполнена одновременно с биопсией: у 67% пациентов наблюдалось значительное снижение жесткости печени, определяемое как снижение на $\geq 30\%$ по сравнению с показателями до лечения. Снижение жесткости печени на 50% от исходного уровня давало положительное прогностическое значение 78% для регрессии фиброза. Это исследование показало, что чем выше жесткость печени до лечения ПАА, тем ниже вероятность регрессии фиброза после УВО [40].

Пока не совсем ясно, как структурные, воспалительные и гемодинамические процессы влияют на жесткость печени, и на какой из таких процессов в основном и раньше всего влияет эрадикация HCV. Кажется очевидным, что снижение жесткости печени после противовирусного лечения обозначает улучшение состояния трансплантированной печени, что, в свою очередь, может привести к лучшему прогнозу.

Несмотря на то, что в настоящее время при использовании ПАА достигается УВО при лечении HCV, приведенные литературные данные помимо исторического интереса показывают методологические аспекты УЗ эластометрии/эластографии, которые могут быть использованы для контроля темпа развития фиброза трансплантата невирусной этиологии.

Ультразвуковая эластометрия/эластография и стеатометрия при невирусных поражениях трансплантированной печени

В проспективном исследовании, в котором изучались 65 пациентов после ТП, выполненной по поводу терминальной стадии заболевания печени, не связанного с HCV, с помощью одновременного применения ТЭ и протокольных или выполненных по показаниям биопсий печени, жесткость печени была точным и независимым предиктором повреждения трансплантата, независимо от этиологии [41]. У 28 пациентов (43% от общей серии) выявлено повреждение трансплантата печени множественными этиологическими факторами, что установлено как при протокольных (плановых) ($n=19$), так и срочных биопсиях печени ($n=9$). При анализе ROC-кривой были идентифицированы два различных пороговых значения ТЭ, которые позволили правильно классифицировать пациентов относительно наличия или отсутствия повреждения трансплантата. Пороговое значение ТЭ выше 7,4 кПа было обнаружено у 56% с повреждением трансплантата печени, но не выявлено ни у одного из 37 пациентов без его повреждения. У пациентов с жесткостью печени ниже 5,4 кПа отсутствовали гистологические признаки повреждения трансплантата. В «диагностической серой зоне» результатов ТЭ, охватывающих диапазон от 5,4 до 7,4 кПа, ТЭ не смогла помочь в диагностике повреждения трансплантата. Однако диагностическая эффективность ТЭ может быть немного улучшена, если принять во внимание сывороточные уровни печеночных тестов (трансаминазы и гамма-глутамилтранспептидазы). Действительно, если печеночные тесты были повышены более, чем в 2 раза по отношению к верхней границе нормы, 50% пациентов этой подгруппы показали бы повреждение трансплантата, что требует выполнения биопсии печени для подтверждения и определения заболевания трансплантата. Фактически, результаты ТЭ способствовали принятию решения для гистологического исследования пациентов с трансплантированной печенью

без гепатита С, включая пациентов с нормальными печеночными тестами [41].

В метаанализе M. Bhat et al. (2017) показана более высокая точность ТЭ в диагностике возвратного фиброза трансплантированной печени по сравнению с биомаркерами фиброза (APRI и FIB-4) [42].

C. Deurduian et al. (2019) [43] при сопоставлении данных 2DSWE, выполненной на УЗ системе Logiq E9 US (GE Healthcare, США) и результатов гистологического исследования трансплантата печени у 111 пациентов (52 с возвратным HCV, 59 с невирусными причинами повреждения трансплантата) установили, что медианное значение жесткости печени, равное 1,76 м/с, позволяет дифференцировать отсутствие или минимальный фиброз от значительного фиброза с чувствительностью 0,77 (95% ДИ [0,5–0,93]). Специфичность, ППЗ и ОПЗ были равны 0,79 (95% ДИ [0,71–0,86]), 0,33 (95% ДИ [0,19–0,49]) и 0,96 (95% ДИ [0,91–0,99]) соответственно.

D.H. Lee et al. (2019) [44] при обследовании 104 пациентов после ТП сопоставили результаты гистологического исследования биоптата печени с помощью сдвиговой эластометрии – жесткость печени и наклон дисперсии сдвиговых волн с использованием УЗ системы Aplio 900 фирмы Canon (Япония). Они установили, что в определении повреждения трансплантата печени точность наклона дисперсии сдвиговых волн (определение фиброза и воспаления) была выше (AUC 0,86), чем точность показателей жесткости печени (AUC 0,75, $p<0,01$).

E.A. Bosselmann et al. (2023) [45] сопоставили результаты гистологического исследования 103 плановых биопсий печени у пациентов после ТП по поводу невирусной болезни печени, которые выполняли через 1, 2, 3, 5 и 10 лет после ТП, а затем через каждые 5 лет, и данных pSWE (Siemens Acuson S2000, Siemens Healthineers, Германия) и ТЭ [Fibroscan® 502 Touch (Echosens, Франция)]. Показано, что в выявлении выраженного фиброза трансплантированной печени (компонент шкалы LAF >2 или по шкале Ishak >2) pSWE и ТЭ имеют сходные чувствительность и специфичность при использовании пороговых значений 1,29 м/с и 7,5 кПа соответственно.

П.И. Рыхтик и соавт. (2015) [46] показали, что результаты pSWE дают возможность диагностировать стадию фиброза трансплантированной печени, однако сопоставление данных эластометрии и гистологического исследования трансплантата выполнено только у 4 из 17 пациентов.

В отличие от взрослых популяций, где первичное заболевание является основным фактором, способствующим дисфункции трансплантата, гистологические изменения у детей связаны с хроническим повреждением [49–51]. Исследование R. Angelico et al. [49] показало, что в течение 6 месяцев после трансплантации у 74% детей наблюдалась дисфункция трансплантата, причем у большинства это был легкий фиброз. Стадия фиброза трансплантата у большинства была стабильной в течение 5-летнего наблюдения и только у 36% детей прогрессировала до умеренного фиброза в течение этого времени. Через 5–10 лет после трансплантации у 55% детей был умеренный фиброз, а у 3% – тяжелый [50].

I. Cetinic et al. (2023) [51] сопоставили у 46 детей в среднем возрасте 10,9 года (диапазон 1,4–18 лет) результаты биопсии трансплантированной печени и данные 2D SWE и дисперсии сдвиговых волн (SWD) (УЗ система Canon i800, Япония). Количество пациентов и медианное (диапазон) значение SWE (кПа) для каждой стадии фиброза составили: F0–1 [n=23; 5,8 (3,2;16,1)], F2 [n=22; 6,0 (4,5;25,9)], F3 [n=1; 33,3] и F4 [n=0]. Значительно более высокие значения 2D SWE и большая изменчивость были зарегистрированы при стадиях F2–4 по сравнению с F0–1 ($p=0,05$). Степень фиброза слабо коррелировала со значениями 2DSWE ($r=0,3$; $p=0,05$), но не со значениями SWD ($r=0,2$; $p=0,27$). У пациентов с воспалением низкой степени медиана SWD составила 13,7 м/с кГц (10,7;17,6). Только у одного пациента было воспаление высокой степени.

Пациенты после ТП имеют риск развития стеатоза графта, возврата неалкогольного стеатогепатита или возникновения НАЖБП [52].

T. Karlas et al. (2015) [53] проспективно проанализировали результаты обследования 204 пациентов после ТП при В-сканировании, ТЭ в сочетании с определением КПЗ и выявили существенную частоту наличия стеатоза трансплантата – 38% при В-сканировании и 44% при использовании КПЗ. Также они выявили высокую частоту наличия фиброза трансплантата (31%, при жесткости графта > 7,9 кПа) и цирроза (13%, при жесткости графта > 12 кПа). Чем выше показатели КПЗ, тем хуже стадия фиброза трансплантата. Эти авторы показали, что стеатоз трансплантата не ассоциировался с режимом иммуносупрессии и интервалом после ТП, но в большей степени был связан с индексом массы тела, сахарным диабетом и алкогольной этиологией цирроза печени.

Высокая частота развития стеатоза трансплантата печени показана в исследовании [54] при обследовании 150 пациентов. При использовании КПЗ, равного > 222 дБ/м у 70% пациентов выявлена любая стадия стеатоза трансплантата печени, а при КПЗ > 290 дБ/м у 40% пациентов – выраженная стадия стеатоза.

П.И. Рыхтик и соавт. (2023) [55] на клинических примерах показали полезность использования наклона дисперсии сдвиговых волн в диагностике очагового и диффузного стеатоза трансплантированной печени.

Ультразвуковая эластометрия/эластография и исход трансплантации печени

Стадия ФТ существенно влияет на исход ТП, поэтому оценка фиброза печени является краеугольным камнем для планирования лечения и ключевым шагом к оценке ее прогноза.

В исследовании G. Crespo et al. (2014) [3] на основании обследования 144 HCV-инфицированных реципиентов значения жесткости печени прогнозировали клиническую декомпенсацию и утрату трансплантата. Наличие жесткости трансплантата >8,7 кПа через год после ТП значительно ассоциировалось с утратой трансплантата от любых причин. Значение порога 8,7 кПа подразделяло пациентов на две категории риска. Через 5 лет после ТП кумулятивная возможность клинической декомпенсации, утраты трансплантата и смерти составила 8%, 10% и 8% для пациентов с жесткостью печени менее 8,7 кПа, но 47%, 37% и 36% для пациентов с жесткостью печени более 8,7 кПа ($p<0,001$). Также жесткость печени через год после ТП при многофакторном анализе независимо ассоциировалась с утратой трансплантата и выживаемостью пациента [3].

У 173 пациентов со слабым возвратным гепатитом С (отсутствие или минимальный фиброз при гистологическом исследовании печени или при жесткости печени <8,7 кПа через год после ТП) после среднего срока наблюдения 92 месяца кумулятивные уровни выживаемости HCV-инфицированных графтов через 5 и 10 лет после ТП составили 97% и 90% соответственно, а у 200 пациентов с выраженным возвратным HCV – 64% и 51% соответственно ($p<0,001$). Это позволяет предположить, что жесткость графта менее 8,7 кПа через год после ТП может прогнозировать лучшую выживаемость трансплантата в отдаленном послеоперационном периоде [37].

В мультицентровом исследовании L. Rinaldi et al. (2016) [56] у 162 пациентов с серийным опре-

делением жесткости печени показано, что стабильная жесткость трансплантата печени в течение времени наблюдения имеет очень высокое отрицательное прогностическое значение для печеночной недостаточности и смерти.

Эти исследования поддерживают мнение о том, что неинвазивное определение жесткости графта при ТЭ может помочь идентифицировать реципиентов, имеющих риск плохого исхода; чем выше показатели жесткости графта в течение первого года после ТП, тем хуже клинический исход со временем.

Ультразвуковая эластометрия/эластография селезенки и трансплантация печени

Измерения жесткости селезенки после ТП могут быть полезны для определения динамики синдрома портальной гипертензии. У 14 пациентов J.L. Chin et al. (2015) [57] отметили жесткость селезенки до ТП, равную 75 кПа (62–75кПа), затем ее снижение через 2 недели после ТП до 41,9кПа (27,0–47,4кПа) и через 4–8 недель до 32,9 кПа (29,1–38,0 кПа).

К. Friedrich et al. (2022) [58] измеряли жесткость селезенки у 127 пациентов через 3 месяца после ТП и затем наблюдали их в среднем в течение 18 месяцев. Средние значения жесткости селезенки при ТЭ составили 29,4 ($\pm 6,3$;

диапазон, 21,6;49,2) кПа. Значения жесткости селезенки коррелировали со временем развития стойкого асцита (30 случаев, OR=1,082, 95% ДИ [1,034–1,133]; $p=0,001$), гепаторенальным синдромом (8 случаев, OR=1,109, 95% ДИ [1,015–1,211]; $p=0,022$) и печеночной энцефалопатией (16 случаев, OR=1,136, 95% ДИ [1,066–1,211]; $p=0,001$). По мнению этих авторов, измерение жесткости селезенки при ТЭ через 3 месяца после ТП служит надежным предиктором выживаемости реципиентов печени.

Заключение

Несмотря на достигнутые успехи, многие аспекты применения ультразвуковой эластографии/эластометрии и стеатометрии при трансплантации печени остаются спорными или недостаточно изученными, такие как прогностическое значение жесткости трансплантата печени при остром клеточном отторжении, пороговые значения жесткости трансплантата в диагностике фиброза при его аутоиммунных поражениях, темпы развития возвратного или de novo стеатоза, жесткость селезенки для оценки регресса портальной гипертензии, поэтому необходима дальнейшая работа по изучению возможностей этих современных ультразвуковых технологий.

Список литературы/References

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433–485. PMID: 26597456 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
2. Won NY, Woo NCh, Woo PH, Rae ChH, Jun PS, Jong PH, et al. 83% 10 year survival rate after liver transplantation in 200 cases at a small volume center in Korea. *Transplantation.* 2020;104(S3):S514.
3. Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño MC, et al. Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant.* 2014;14(2):375–383. PMID: 24410892 <https://doi.org/10.1111/ajt.12594>
4. Rabindranath M, Zaya R, Prayitno K, Orchanian-Cheff A, Patel K, Jaeckel E, et al. A comprehensive review of liver allograft fibrosis and steatosis: from cause to diagnosis. *Transplantation Direct.* 2023;9(11):e1547. PMID: 37854023 <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001547>
5. Mueller S. (ed.) *Liver elastography: clinical use and interpretation.* Springer; 2020.
6. Barr RG, Berzigotti G. (eds.) *Multiparametric ultrasound for assessment of diffuse liver disease: a practical approach.* Elsevier; 2023.
7. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, et al. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound Med Biol.* 2024;50(8):1071–1087. PMID: 38762390 <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2024.03.013>
8. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, Sporea I, Wong VW, Reiberger T, et al. WFUMB Guidelines/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound. Part 2: Guidance on Liver Fat Quantification. *Ultrasound Med Biol.* 2024;50(8):1088–1098. PMID: 38658207 <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2024.03.014>
9. Rigamonti C, De Benedittis C, Donato MF. Elastography in liver-transplanted patients. In: Fraquelli M. (ed.) *Elastography of the liver and beyond.* Springer Nature; 2021. p.75–89.
10. Winters AC, Mittal R, Schiano TD. A review of the use of transient elastography in the assessment of fibrosis and steatosis in the post-liver transplant patient. *Clin Transplant.* 2019;33(10):e13700. PMID: 31441967 <https://doi.org/10.1111/ctr.13700>
11. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology.* 2017;66(6):1980–1988. PMID: 28696510 <https://doi.org/10.1002/hep.29363>
12. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63(3):743–752. PMID: 26047908 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
13. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133(2):481–488. PMID: 17681169 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.024>
14. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology.* 2020;296(2):263–274. PMID: 32515681 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192437>
15. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959–974. PMID: 35120736 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
16. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313–1321. PMID: 15915461 <https://doi.org/10.1002/hep.20701>
17. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1717–30. PMID: 30689971 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.042>
18. Northup PG, Abecassis MM, Englesbe MJ, Emond JC, Lee VD, Stukenborg GJ, et al. Addition of adult-to-adult living donation to liver transplant programs improves survival but at an increased cost. *Liver Transpl.* 2009;15(2):148–162. PMID: 19177435 <https://doi.org/10.1002/lt.21671>
19. Lai JC, Pichardo EM, Emond JC, Brown RS Jr. Resource utilization of living donor versus deceased donor liver transplantation is similar at an experienced transplant center. *Am J Transplant.* 2009;9(3):586–591. PMID: 19191773 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02511.x>
20. Muzaale AD, Dagher NN, Montgomery RA, Taranto SE, McBride MA, Segev DL. Estimates of early death, acute liver failure, and long-term mortality among live liver donors. *Gastroenterology.* 2012;142(2):273–280. PMID: 22108193 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.015>
21. Cuomo O, Perrella A, Pisaniello D, Marino G, Di Costanzo G. Evidence of liver histological alterations in apparently healthy individuals evaluated for living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(6):1823–1826. PMID: 18675061 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.06.008>
22. Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Луцкы К.Н., Ахметшин Р.Б., Олисов О.Д., Магомедов К.М. и др. Программа трансплантации печени в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского – этапы, достижения, перспективы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2020;(3):162–173. Novruzbekov MS, Gulyaev VA, Lutsyk KN, Akhmetshin RB, Olisov OD, Magomedov KM, et al. Liver transplantation program at the Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky – stages, achievements, prospects. *Bulletin of the medical institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2020;(3):162–173. (In Russ.).
23. Mancía C, Loustaud-Ratti V, Carrier P, Naudet F, Bellissant E, Labrousse F, et al. Controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements for steatosis assessment in the liver transplant of brain-dead donors. *Transplantation.* 2015;99(8):1619–1624. PMID: 25719261 <https://doi.org/10.1097/tro.2019.01.042>

TP.0000000000000652

24. Yen YH, Kuo FY, Lin CC, Chen CL, Chang KC, Tsai MC, et al. Predicting hepatic steatosis in living liver donors via controlled attenuation parameter. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3533–3538. PMID: 30577232 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.06.039>
25. Liu WY, Li XX, Fu XY, Wu XD, Wang X, Guo Y, et al. Combination of liver graft sonographic grading and point shear wave elastography to reduce early allograft dysfunction after liver transplantation. *Eur Radiol.* 2020;30(9):5191–5199. PMID: 32328762 <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06842-5>
26. Crespo G, Castro-Narro G, García-Juárez I, Benítez C, Ruiz P, Sastre L, et al. Usefulness of liver stiffness measurement during acute cellular rejection in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016;22(3):298–304. PMID: 26609794 <https://doi.org/10.1002/lt.24376>
27. Monti L, Salsano M, Candusso M, Avolio AW, Soglia G, Marino M, et al. Diagnosis of acute rejection of liver grafts in young children using acoustic radiation force impulse imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(5):1229–1237. PMID: 32877250 <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22057>
28. Andrade GM, Malbouisson LMS, Vezozzo DP, Andraus W, Mesquita PS, Albuquerque LAC, et al. Can elastography predict early allograft dysfunction or loss after liver transplantation? A prospective study of diagnostic accuracy. *Clinics (Sao Paulo).* 2025 May 1;80:100634. eCollection 2025. PMID: 40315798 <https://doi.org/10.1016/j.clin-sp.2025.100634>
29. Banff Working Group; Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, Clouston A, Charlotte F, Czaja A, et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology.* 2006;44(2):489–501. PMID: 16871565 <https://doi.org/10.1002/hep.21280>
30. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1791–1798. PMID: 16823833 <https://doi.org/10.1002/lt.20857>
31. Harada N, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamashita Y, et al. Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2008;85(1):69–74. PMID: 18192914 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000297248.18483.16>
32. Blasco A, Forns X, Carrión JA, García-Pagán JC, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology.* 2006;43(3):492–499. PMID: 16496308 <https://doi.org/10.1002/hep.21090>
33. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol.* 2011;54(4):621–628. PMID: 21146243 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.017>
34. Donato MF, Rigamonti C, Colombo M. Can protocol liver biopsy be avoided to evaluate posttransplant hepatitis C recurrence? Transient elastography makes it possible. *Dig Liver Dis.* 2010;42(4):307. PMID: 19709938 <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.07.015>
35. Carrión JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, García-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology.* 2010;51(1):23–34. PMID: 19839063 <https://doi.org/10.1002/hep.23240>
36. Rigamonti C, Donato MF, Colombo M. Transient elastography in the early prediction of progressive recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Hepatology.* 2010;52(2):800–801. PMID: 20683975 <https://doi.org/10.1002/hep.23607>
37. Gambato M, Crespo G, Torres F, Llovet L, Carrión J, Londoño M, et al. Simple prediction of long-term clinical outcomes in patients with mild hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transpl Int.* 2016;29(6):698–706. PMID: 26661662 <https://doi.org/10.1111/tri.12730>
38. Yoon JH, Lee JY, Woo HS, Yu MH, Lee ES, Joo I, et al. Shear wave elastography in the evaluation of rejection or recurrent hepatitis after liver transplantation. *Eur Radiol.* 2013;23(6):1729–1737. PMID: 23300037 <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2748-z>
39. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol.* 2018;69(4):810–817. PMID: 29940268 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.010>
40. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londono MC, Hernandez-Gea V, Ruiz P, et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after SVR in recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2018;67(5):1683–1694. PMID: 28960366 <https://doi.org/10.1002/hep.29557>
41. Rigamonti C, Fraquelli M, Bastiampillai AJ, Caccamo L, Reggiani P, Rossi G, et al. Transient elastography identifies liver recipients with nonviral graft disease after transplantation: a guide for liver biopsy. *Liver Transpl.* 2012;18(5):566–576. PMID: 22271627 <https://doi.org/10.1002/lt.23391>
42. Bhat M, Tazari M, Sebastiani G. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: a meta-analysis. *PloS one.* 2017;12(9):e0185192. PMID: 28953939 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185192>
43. Deurduulian C, Grant EG, Tchelepi H, Latterman PT, Paluch JT, Chopra S, et al. Assessment of fibrosis in liver transplant recipients: diagnostic performance of Shear Wave Elastography (SWE) and correlation of SWE findings with biopsy results. *AJR.* 2019;213(6):W264–W271. PMID: 31573849 <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21160>
44. Lee DH, Lee JY, Bae JS, Yi NJ, Lee KW, Suh KS, et al. Shear-wave dispersion slope from US shear-wave elastography: detection of allograft damage after liver transplantation. *Radiology.* 2019;293(2):327–333. PMID: 31502939 <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190064>
45. Bosselmann EA, Engel B, Hartleben B, Wedemeyer H, Jaeckel E, Maassoumy B, et al. Prospective comparison of liver stiffness measurement methods in surveillance biopsies after liver transplantation. *Front Transplant.* 2023;2:1148195. PMID: 38993851 <https://doi.org/10.3389/frtra.2023.1148195>
46. Рыхтик П.И., Рябова Е.Н., Муртазалиева М.С., Васенин С.А., Шкалова Л.В., Загайнов В.Е. Комплексное обследование пациентов после трансплантации печени с использованием ARFI-эластографии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2015;(5S: тезисы VII Съезда Рос. Ассоциации специа-

- листов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 10–13 ноября 2015). Часть 2):148–149. Rykhtik PI, Ryabova EN, Murtazalieva MS, Vasenin SA, Shkalova LV, Zagainov VE. Comprehensive examination of patients after liver transplantation using ARFI elastography. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2015;(5S):148–149. (In Russ.).
47. 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>
48. Hübscher S. What does the long-term liver allograft look like for the pediatric recipient? *Liver Transpl*. 2009;15(Suppl 2):S19–S24. PMID: 19877293 <https://doi.org/10.1002/lt.21902>
49. Angelico R, Spada M, Liccardo D, Pedini D, Grimaldi C, Pietrobattista A, et al. Allograft fibrosis after pediatric liver transplantation: incidence, risk factors, and evolution. *Liver Transpl*. 2022;28(2):280–293. PMID: 34164907 <https://doi.org/10.1002/lt.26218>
50. Perito ER, Persyn E, Bucuvalas J, Martinez M, Mohammad S, Squires JE, et al. Graft fibrosis over 10 to 15 years in pediatric liver transplant recipients: multicenter study of paired, longitudinal surveillance biopsies. *Liver Transpl*. 2022;28(6):1051–1062. PMID: 35029022 <https://doi.org/10.1002/lt.26409>
51. Cetinic I, de Lange Ch, Boström H, Ekvall N, Bennet W, Lagerstrand K, et al. Shear wave elastography and shear wave dispersion correlated to biopsy at the scheduled follow-up of pediatric liver grafts. *Pediatric Transplantation*. 2023;27(7):e14591. PMID: 37583096 <https://doi.org/10.1111/petr.14591>
52. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl*. 2001;7(4):363–373. PMID: 11303298 <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.23011>
53. Karlas T, Kollmeier J, Böhm S, Müller J, Kovacs P, Tröltzsch M, et al. Non-invasive characterization of graft steatosis after liver transplantation. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(2):224–232. PMID: 25429378 <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983156>
54. Chayanupatkul M, Dasani DB, Sogaard K, Schiano TD. The utility of assessing liver allograft fibrosis and steatosis post-liver transplantation using transient elastography with controlled attenuation parameter. *Transplant Proc*. 2021;53(1):159–165. PMID: 32434740 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.160>
55. Рыхтик П.И., Рябова Е.Н., Демин И.Ю., Горшенина Е.С., Сафонов Д.В. Опыт применения дисперсии сдвиговых волн у пациентов после трансплантации печени. *Радиология – практика*. 2023;6(102):22–33. Rykhtik PI, Ryabova EN, Demin IYu, Gorshenina ES, Safonov DV. Experience in the use of dispersion and shear waves in patients after liver transplantation. *Radiology – Practice*. 2023;6(102):22–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2023-6-22-33>
56. Rinaldi L, Valente G, Piai G. Serial liver stiffness measurements and monitoring of liver transplanted patients in a real-life clinical practice. *Hepat Mon*. 2016;16(12):e41162. PMID: 28123442 <https://doi.org/10.5812/hepatmon.41162>
57. Chin JL, Chan G, Ryan JD, McCormick PA. Spleen stiffness can non-invasively assess resolution of portal hypertension after liver transplantation. *Liver Int*. 2015;35(2):518–523. PMID: 25074281 <https://doi.org/10.1111/liv.12647>
58. Friedrich K, Mehrabi A, Pfeifferberger J, Rupp C, Weiss KH, Mieth M. Spleen transient elastography predicts actuarial survival after liver transplantation. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2022;(7):31. PMID: 35892053 <https://doi.org/10.21037/tgh-19-343>

Информация об авторах

**Юлий Рафаэлович
Камалов**

д-р мед. наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», <http://orcid.org/0000-0002-6202-8506>, kamalov53@yandex.ru
50% – разработка дизайна и написание рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Евгения Юрьевна
Крыжановская**

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ультразвуковой диагностики отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», <http://orcid.org/0000-0002-9262-8266>
25% – написание и редактирование текста

**Андрей Валерьевич
Филин**

д-р мед. наук, заведующий отделением пересадки печени ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>
10% – проверка критически важного интеллектуального содержания

**Валерий Александрович
Сандриков**

академик РАН, проф., д-р мед. наук, заведующий отделом клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», <https://orcid.org/0000-0003-1535-5982>
15% – окончательное утверждение для публикации рукописи

Information about the authors

Yuliy R. Kamalov

Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Ultrasound Diagnosis Laboratory, Department of Clinical Physiology, Instrumental and Radiology Diagnosis, Petrovsky National Research Centre of Surgery, <http://orcid.org/0000-0002-6202-8506>, kamalov53@yandex.ru

50%, study design and writing the manuscript, review of relevant publications

Evgeniya Yu. Kryzhanovskaya

Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, the Ultrasound Diagnosis Laboratory, Department of Clinical Physiology, Instrumental and Radiology Diagnosis, Petrovsky National Research Centre of Surgery, <http://orcid.org/0000-0002-9262-8266>

25%, writing and editing the text

Andrey V. Filin

Dr. Sci. (Med.), Head of the Liver Transplantation Department, Petrovsky National Research Centre of Surgery, <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>

10%, review of key intellectual content

Valeriy A. Sandrikov

Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Physiology, Instrumental and Radiology Diagnosis, Petrovsky National Research Centre of Surgery, <https://orcid.org/0000-0003-1535-5982>

15%, final approval of the manuscript for publication

Статья поступила в редакцию 15.04.2025;
одобрена после рецензирования 29.08.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on April 15, 2025;
approved after reviewing on August 29, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025

Систематический обзор и метаанализ диагностической ценности ультразвукового измерения толщины *m. recti femoris* для прогнозирования послеоперационных осложнений у пациентов хирургического профиля

А.В. Котович✉, А.П. Якимчук, А.М. Дзядзько

ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»,
220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8

✉Автор, ответственный за переписку: Алексей Владимирович Котович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 3 МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии, alexeykotovich@yandex.by

Аннотация

Актуальность. Саркопения – частое состояние у пациентов старшего возраста, ассоциированное с повышенным риском послеоперационных осложнений. Компьютерная томография – золотой стандарт диагностики саркопии, который, однако, обладает рядом ограничений. Ультразвуковая оценка толщины прямой мышцы бедра (*m. rectus femoris*) представляет собой неинвазивную и доступную альтернативу, однако ее прогностическая ценность в хирургической практике до настоящего времени не была систематически оценена, что и обуславливает актуальность проведения систематического обзора по данной теме.

Цель. Оценить диагностическую и прогностическую значимость ультразвукового измерения толщины *m. recti femoris* в контексте послеоперационных исходов у взрослых пациентов.

Материал и методы. Проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, ClinicalTrials.gov, eLIBRARY.RU и реестре Республиканской научной медицинской библиотеки (РНМБ) с момента их создания до 1 апреля 2025 года. Включены 14 исследований с общим числом участников 1325. Критерии включения: взрослые пациенты (не моложе 18 лет), перенесшие хирургическое вмешательство; указание на послеоперационные осложнения и данные ультразвукового исследования (УЗИ) толщины *m. rectus femoris*. Исключались исследования на детях и беременных, а также работы с некорректной методологией. Метаанализ проведен с использованием моделей фиксированных и случайных эффектов (Mantel–Haenszel, Generic Inverse Variance), оценка качества – по шкале Cochrane RoB 1.0.

Результаты. Исходя из результатов проведенного метаанализа, саркопения, диагностированная по УЗИ *m. recti femoris*, ассоциирована с увеличением: длительности госпитализации на 4,96 дня (95% ДИ [2,74–7,19]; $p<0,0001$), длительности искусственной вентиляции легких на 2,52 дня (95% ДИ [0,56–4,49]; $p=0,01$), 30-дневной летальности (ОШ=3,32; 95% ДИ [2,32–4,75]; $p<0,00001$).

Выводы. Ультразвуковая оценка толщины *m. recti femoris* – перспективный инструмент для предоперационной стратификации риска. Метод демонстрирует высокую клиническую значимость при прогнозировании осложнений. Требуются дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования высокого качества для стандартизации методик и валидации УЗИ в клинической практике.

Ключевые слова: преабилитация, саркопения, метаанализ, систематический обзор, ультразвуковое исследование, *m. rectus femoris*

Конфликт интересов Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Благодарности

Авторы выражают благодарность академику НАН РБ, проф., д-ру мед. наук, директору ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» Руммо Олегу Олеговичу за административную поддержку исследования

Для цитирования: Котович А.В., Якимчук А.П., Дзядзько А.М. Систематический обзор и метаанализ диагностической ценности ультразвукового измерения толщины *m. recti femoris* для прогнозирования послеоперационных осложнений у пациентов хирургического профиля. *Трансплантология*. 2026;18(1):125–134. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-125-134>

A systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of ultrasound measurement of m. rectus femoris thickness for predicting postoperative complications in surgical patients

A.V. Kotovich✉, A.P. Yakimchuk, A.M. Dzyadsko

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,
8 Semashko St., Minsk 220045 Republic of Belarus

✉Corresponding author: Aleksey V. Kotovich, Anesthesiologist-Intensivist, Anesthesiology and Resuscitation Care
Department No. 3, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,
alexeykotovich@yandex.by

Abstract

Background. Sarcopenia is a common condition in hospitalized elderly patients, associated with an increased risk of postoperative complications. Computed tomography is the gold standard for diagnosing sarcopenia, but it has a number of limitations. Ultrasound assessment of the thickness of the rectus femoris muscle is a non-invasive and affordable alternative, but its prognostic value in surgical practice has not yet been systematically evaluated.

Objective. To evaluate the diagnostic and prognostic significance of ultrasound measurement of m. rectus femoris thickness in the context of postoperative outcomes in adult patients.

Material and methods. A systematic search of the literature was conducted in the PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, ClinicalTrials.gov, eLIBRARY.RU, and RNMB Registry databases from their inception to April 1, 2025. Fourteen studies with a total of 1.325 participants were included. Inclusion criteria: adult patients (not younger 18 years) who underwent surgery; indication of postoperative complications and ultrasound data on the thickness of the rectus femoris muscle. Studies on children and pregnant women, as well as studies with incorrect methodology, were excluded. The meta-analysis was performed using fixed and random effects models (Mantel-Haenszel, Generic Inverse Variance), and quality was assessed using the Cochrane RoB 1.0 scale.

Results. Based on the results of the meta-analysis, sarcopenia diagnosed by ultrasound of the rectus femoris muscle is associated with an increase in: the length of hospital stay by 4.96 days (95% CI [2.74–7.19]; $p < 0.0001$), length of mechanical ventilation by 2.52 days (95% CI [0.56–4.49]; $p = 0.01$), and 30-day mortality (OR=3.32; 95% CI [2.32–4.75]; $p < 0.00001$).

Conclusions. Ultrasound assessment of m. rectus femoris thickness is a promising tool for preoperative risk stratification. The method demonstrates high clinical significance in predicting complications. Further high-quality RCTs are needed to standardize techniques and validate ultrasound in clinical practice.

Keywords: prehabilitation, sarcopenia, meta-analysis, systematic review, ultrasound, m. rectus femoris

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

The authors express their gratitude to Prof. Oleg O. Rummo, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Dr. Sci. (Med.), Director of the Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation, and Hematology for administrative support of the study

For citation: Kotovich AV, Yakimchuk AP, Dzyadsko AM. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of ultrasound measurement of m. rectus femoris thickness for predicting postoperative complications in surgical patients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):125–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-125-134>

ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
ОР – отношения рисков

ОШ – отношения шансов
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
УЗИ – ультразвуковое исследование

Введение

Хирургические вмешательства у пожилых и коморбидных пациентов характеризуются высокой частотой послеоперационных осложнений, достигающей 15–30% в зависимости от типа операции и состояния пациента. Саркопения – это прогрессирующая потеря скелетной мышечной

массы и силы. Частота встречаемости саркопении достигает 50% госпитализированных пациентов старше 65 лет и является независимым фактором риска неблагоприятных исходов после оперативного вмешательства [1].

Традиционные методы оценки нутритивного статуса и функциональных резервов пациента, такие как индекс массы тела, уровень в крови

альбумина и другие биохимические показатели обладают ограниченной прогностической ценностью. Компьютерная томография (КТ) на данный момент является эталонным методом количественной оценки мышечной массы при диагностике саркопении [2]. Однако ее рутинное использование ограничено рядом факторов: необходимостью дорогостоящего оборудования, лучевой нагрузкой, а также тем, что во многих стационарах КТ не входит в стандарты предоперационного обследования и недоступна для регулярного мониторинга.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) четырехглавой мышцы бедра (рис. 1), в частности измерение толщины *m. recti femoris* – достаточно перспективный неинвазивный метод оценки мышечной массы. Этот подход обладает рядом преимуществ таких как: портативность оборудования, отсутствие радиационного воздействия, возможность проведения у постели больного и относительно низкая стоимость.

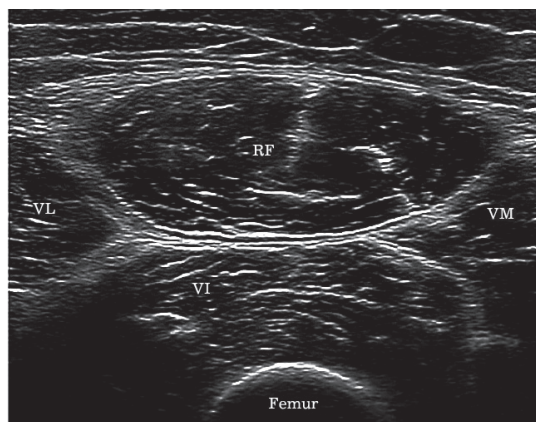


Рис. 1. Визуализация *m. recti femoris* методом ультразвукового исследования [2]

Fig. 1. Visualization of *m. rectus femoris* at ultrasound examination [2]

При использовании стандартного сканирования на уровне средней трети бедра толщина мышцы *quadriceps femoris* у здоровых мужчин в среднем составляет ~4 см, у женщин ~3,5 см [3]. Значительное отклонение (более 15%) от этих значений может служить надежным признаком саркопении.

Несмотря на растущий интерес к УЗ диагностике саркопении [4, 5], систематический анализ диагностической ценности этого метода для прогнозирования послеоперационных осложнений ранее не проводился. Это создает необходимость в комплексном метаанализе имеющихся

данных для определения клинической значимости УЗ измерения толщины *m. recti femoris* в периоперационном периоде.

Ограничения. При проведении данного исследования ограничениями выступили: отсутствие рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) надлежащего качества, ограниченный доступ к базам данных научного цитирования, отсутствие свободного доступа к некоторым полнотекстовым статьям, сбор информации и синтез данных выполнялся одной и той же группой исследователей. Также небольшой размер выборки в отдельных исследованиях снижает общую статистическую мощность данного исследования. Возможно публикационное смещение, учитывая, что положительные результаты чаще попадают в публикации.

Материал и методы

В работу были включены данные РКИ. Проводился систематический поиск литературы в базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library с момента их создания до 1 апреля 2025 года. Использовалась комбинация терминов медицинских предметных рубрик (MeSH) (для PubMed и Cochrane), Emtree (для EMBASE). Ключевые термины включают: Humans, Cardiogenic Shock, cardiac surgery, cardiac interventions. Поиск исследований осуществлялся в базах данных PubMed (Medline), Scopus (Web of Science), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, ClinicalTrials.gov, eLIBRARY.RU и Реестра Республиканской научной медицинской библиотеки. Для улучшения качества поиска в базах данных: PubMed (Medline), Scopus (Web of Science), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, ClinicalTrials.gov, eLIBRARY.RU и реестра Республиканской научной медицинской библиотеки была разработана поисковая стратегия (табл. 1).

Всего были проанализированы 1708 статей, из которых 14 были включены в метаанализ. Методом ультразвукового исследования (УЗИ) *m. recti femoris* были проанализированы 3 показателя: длительность госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), уровень летальности в группе с диагностированной саркопенией и у пациентов без саркопении (рис. 2).

Все статистические анализы выполнялись с использованием статистического программного обеспечения STATISTICA 12.0, Microsoft Excel и

RevMan5. Неоднородность исследований оценивалась с использованием статистики I^2 . Шкала Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 1.0) использовалась для оценки качества.

Таблица 1. Поисковый запрос в базах данных научного цитирования

Table 1. Search query in scientific citation databases

Номер строки	Строка поиска
#1	("Rectus Femoris"[Title/Abstract] OR "Rectus Femoris
#2	Muscle"[MeSH Terms])
#3	AND
#4	("Ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound
#5	measurement"[Title/Abstract] OR "muscle thickness"[Title/Abstract])
#6	AND
#7	("Postoperative Complications"[MeSH Terms] OR "Mechanical
#8	Ventilation"[MeSH Terms] OR "Length of Stay"[MeSH Terms] OR
#9	"Hospital Mortality"[MeSH Terms])
#10	AND
#11	("Sarcopenia"[MeSH Terms] OR "Muscle Wasting"[Title/Abstract]
#12	OR "Frailty"[MeSH Terms])
#13	AND
#14	("Predictive Value of Tests"[MeSH Terms] OR "Prognostic
#15	Value"[Title/Abstract] OR "Diagnostic Accuracy"[Title/Abstract])

При экстракции данных исследователи извлекали из каждой включенной статьи следующую информацию: имя первого автора, год публикации, страна, дизайн исследования, размер выборки, характеристики участников, контрольная популяция, период наблюдения, результаты, определение и измерение отношения шансов (ОШ) или отношения рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ), скорректированные для статистического анализа.

Критерии включения. Взрослые пациенты (не моложе 18 лет), перенесшие хирургическое вмешательство любой специализации.

Критериями исключения были:

- Исследования на детях и беременных
- Отсутствие данных о послеоперационных осложнениях

- Некорректная методология измерения толщины m. recti femoris

Таким образом, в анализ были включены 14 исследований (Berrin et al. 2021, Canales et al. 2022, Derek 2024, Galli et al. 2022, Guzman–David

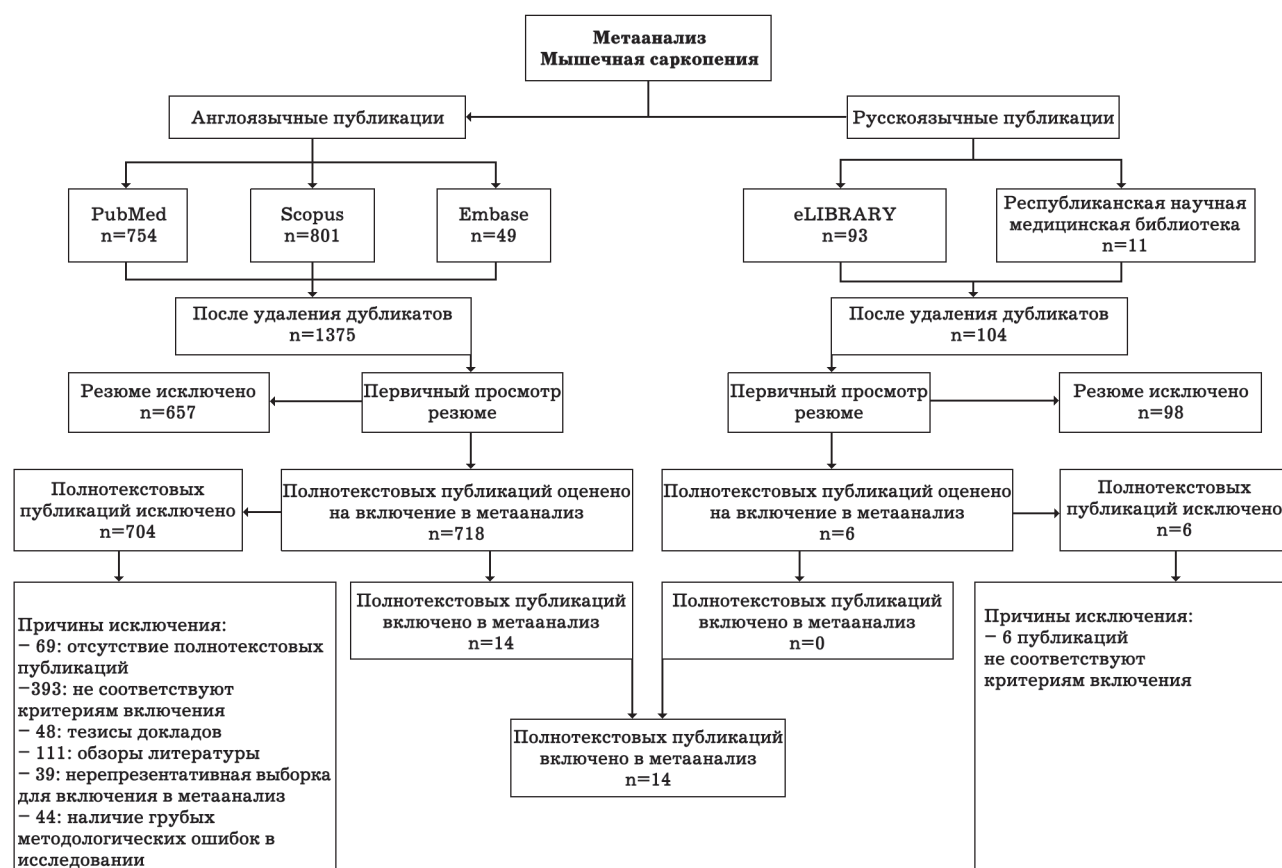


Рис. 2. Поисковая стратегия систематического обзора

Fig. 2. Search strategy for the systematic review

2023, Hogenbrik et al. 2023, Karakayali et al. 2024, Levine 2023, Mueller et al. 2016, Palakshappa et al. 2018, Sabatino et al. 2022, Salim et al. 2022, Toledo

et al. 2021, Zeynep et al. 2023) [6–20] с общим количеством участников 1325. Для анализа данных использовался метаанализ (Mantel–Haenszel).

Таблица 2. Характеристики включенных исследований

Table 2. Characteristics of included studies

Автор	Страна	Дизайн	n	Возраст	Тип хирургического вмешательства	Исследуемые исходы	Результаты
Berrin et al., 2021	Турция	Проспективное наблюдательное когортное исследование	38	61–71 год	Пациенты в отделении анестезиологии и реанимации	Ультразвуковое измерение толщины m. rectus femoris + vastus intermedius (TRF+VI), линейный датчик, 10.7 МГц, в течение 36 часов после интубации	Пороговая толщина TRF+VI <21 мм (cut-off по ROC-анализу)
Canales et al., 2022	США	Проспективное диагностическое исследование точности (diagnostic accuracy study)	52	66±13 лет (frail), 57±12 лет (non frail)	Разнородная популяция хирургических пациентов	Вторичные: делирий, госпитализация в реабилитационные учреждения, продолжительность пребывания, 30-дневная и 1-летняя смертность	AUC (ROC) для quadriceps = 0,80; rectus femoris CSA = 0,70;
Derek et al., 2024	Гонконг	Проспективное когортное исследование	85	64±8 лет	Плановая кардиохирургия	DAH30 — количество дней дома в течение 30 дней после операции	AUROC для CSARFM = 0,76; AUROC для комбинации GST5m + CSARFM = 0,90 (95% ДИ [0,81–0,95]); высокая специфичность (94,4%)
Galli et al., 2022	Италия	Ретроспективное, наблюдательное, случай-контроль	65	65,9±12,2 лет	Хирургическое лечение местно-распространенного рака головы и шеи	Тяжелые послеоперационные осложнения в течение 30 дней (Clavien–Dindo ≥ III)	УЗИ CSA прямой мышцы бедра: OP 7,07, p=0,004. KT/MPT CSA C3: OP 6,74, p=0,005.
Guzmán-David et al., 2023	Колумбия	Проспективное, наблюдательное, когортное исследование	31	62,5±15,4 лет	Пациенты в отделении анестезиологии и реанимации	Мышечная слабость (по MRC, динамометрии, дыхательной мышечной силе). Вторичные: длительность ИВЛ, дни без ИВЛ, длительность пребывания в отделении анестезиологии и реанимации, 28-дневная смертность	Риск развития ICUAW (OP 3,2) и слабости кистевого захвата (OP 2,75).
Hogenbirk et al., 2023	Нидерланды	Проспективное, наблюдательное когортное исследование	173	64,3±11,9 лет	Разнородная популяция хирургических пациентов	Послеоперационная потеря мышечной массы (≥10%) в течение 1 недели после операции (SRML). 1-летняя выживаемость	ОШ 4,00, p=0,045. SRML ассоциирована с пониженной 1-летней выживаемостью (OP 5,11, p=0,006).
Karakayali et al., 2024	Турция	Проспективное, наблюдательное когортное исследование	276	70±6 лет	Разнородная популяция хирургических пациентов	Интра- и послеоперационные осложнения; вторичные: летальность, длительность госпитализации	ОШ (логистическая регрессия): саркопения увеличивала риск интраоперационных осложнений в 4,72 раза (p<0,001), послеоперационных — в 3,71 раза (p<0,001)
Toledo et al., 2021	Бразилия	Проспективное когортное исследование (одноцентровое)	74	62,3±19,5 лет	Пациенты в отделении анестезиологии и реанимации	Длительность ИВЛ, летальность в отделениях интенсивной терапии и в стационаре	OP (Cox): снижение QMLT ≥1.64 см → удлинение ИВЛ (OP = 2,1, p = 0,017), выше летальность в ОИТ (OP = 3,7) и в стационаре (OP = 4,5)
Levine et al., 2023	Канада	Проспективное когортное исследование	79	49,9±14,4 лет	Трансплантация почки	Основной: длительность госпитализации (LOS), вторичные: инфекции, отторжение, уровень креатинина через 1 месяц	LOS >14 дней: 21% в группе low-QMLT vs 3% в группе high-QMLT (p=0,04); средний LOS: 12,0 vs 8,0 дней; при исключении пациентов с живым донором разница сохраняется
Sabatino et al., 2022	Италия	Проспективное когортное исследование	181	65±16 лет	Разнородная популяция хирургических пациентов	Смертность	OP: 0,76 (0,59–0,99), p=0,040

Результаты

Оценка методологического качества включенных в метаанализ исследований проводилась с использованием шкалы Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 1.0). Шкала включает следующие домены систематических ошибок:

Random sequence generation (selection bias) – случайная генерация последовательности рандомизации.

Allocation concealment (selection bias) – сокрытие процедуры распределения.

Blinding of participants and personnel (performance bias) – ослепление участников и персонала, предотвращающее влияние на исходы.

Blinding of outcome assessment (detection bias) – ослепление при оценке исходов.

Incomplete outcome data (attrition bias) – неполные данные по исходам (например, потери при наблюдении).

Selective reporting (reporting bias) – избирательная публикация исходов.

Other bias – прочие потенциальные источники систематической ошибки (например, конфликт интересов, нарушение протокола).

Наибольшую долю высокого риска систематической ошибки продемонстрировали следующие домены:

Random sequence generation (отбор участников) – более чем в 60% исследований отсутствовала четкая информация о методе генерации случайной последовательности, что свидетельствует о потенциальном selection bias.

Allocation concealment (сокрытие рандомизации) – в ряде исследований процедура сокрытия распределения не описана или описана недостаточно, что может привести к систематическому искажению при включении пациентов в группы.

Blinding of participants and personnel (ослепление участников и исследователей) – большинство исследований были открытыми (open-label), что создает риск performance bias, особенно при субъективных исходах (например, клиническое улучшение, длительность ИВЛ).

Selective reporting (избирательная публикация данных) – около 40% исследований демонстрируют высокий риск reporting bias, так как отсутствует регистрация протоколов в публичных базах или наблюдаются несоответствия между заявленными и представленными исходами.

Уровень систематической ошибки был низким в доменах, связанных с ослеплением оценки исходов (blinding of outcome assessment) и неполными

данными по исходам (attrition bias), что повышает достоверность результатов по объективным критериям, таким как летальность и длительность госпитализации (рис. 3).

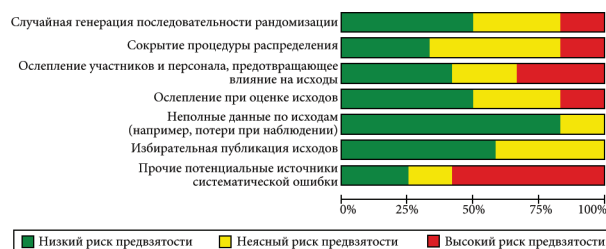


Рис. 3. Оценка риска предвзятости включенных исследований

Fig. 3. The risk-of-bias assessment in the included studies

Кроме того, для оценки возможного публикационного смещения был построен воронкообразный график (Funnel Plot), на котором по оси X отложено значение средней разницы (Mean Difference, разность средних значений), а по оси Y – стандартная ошибка средней разницы (SE(MD)). Каждая точка на графике соответствует отдельному исследованию, включенному в метаанализ.

График демонстрирует визуальную асимметрию, при этом большинство точек смещены вправо от центральной линии, отражающей объединенную оценку эффекта. Это может свидетельствовать о наличии публикационного смещения, при котором исследования с меньшим или отсутствующим эффектом могли не попасть в публикацию (рис. 4).

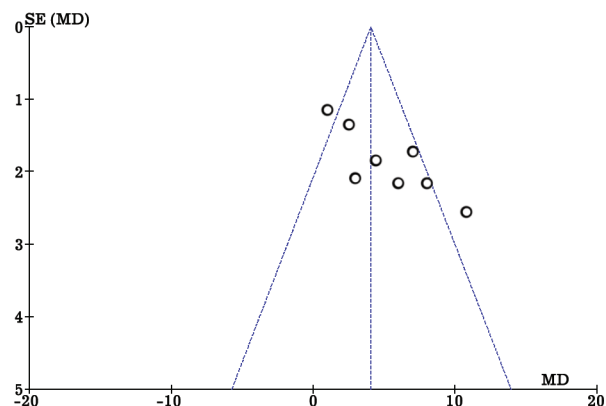


Рис. 4. Funnel Plot для анализа публикационного смещения в рамках метаанализа Mean Difference (MD)

Fig. 4. Funnel Plot for analyzing the publication bias in the context of Mean Difference (MD) meta-analysis

Первый исход – оценка влияния мышечной саркопении на длительность госпитализации. Оценка производилась в 8 исследованиях (Canales et al., 2022, Derek, 2024, Galli et al., 2022, Hogenbirk et al., 2023, Karakayali et al., 2024, Levine, 2023, Mueller et al., 2016, Salim et al., 2020) (рис. 5).

Разность средних значений в длительности госпитализации между группами составила 4,96 дня (95% ДИ [2,74–7,19], $p<0,0001$), что говорит о статистически значимом удлинении пребывания в стационаре пациентов с низкой мышечной массой.

Наибольшее влияние отмечено в исследованиях Galli et al., 2022 и Salim et al., 2020, где разница достигала 10,80 и 7,00 дней соответственно.

Гетерогенность между исследованиями была умеренной ($I^2=69\%$), что указывает на наличие определенной вариабельности в дизайне исследований и популяциях, но при этом данные мета-анализа оказались статистически значимыми ($\chi^2=22,64$, $df=7$, $p=0,002$).

Второй изучаемый исход – оценка влияния мышечной саркопении на длительность ИВЛ. Оценка производилась в 4 исследованиях (Berrin, 2021; Derek, 2024; Guzman–David, 2023; Toledo et al., 2021) ($n=221$) (рис. 6).

Исходя из проведенного мета-анализа, пациенты с саркопенией находились на ИВЛ в среднем на 2,52 дня дольше, чем пациенты с нормальной мышечной массой (95% ДИ [0,56–4,49]; $p=0,01$). Все включенные исследования демонстрировали положительное смещение – продолжительность ИВЛ была выше в группе саркопении. Низкая гетерогенность ($I^2=18\%$) говорит о высокой согласованности данных между исследованиями.

На рис. 6 представлен метаанализ, оценивающий связь между наличием саркопении и уровнем 30-дневной летальности в послеоперационном периоде. Для агрегирования данных был применен метод Generic Inverse Variance с использованием логарифмов отношения шансов (logOR), что позволило учитывать предварительно рассчитанные значения ОШ и их стандартные ошибки из оригинальных публикаций (рис. 7).

Совокупное ОШ составило 3,32 (95% ДИ [2,32–4,75]; $p<0,00001$), что указывает на в 3,3 раза более высокий риск смертельного исхода у пациентов с признаками саркопении по сравнению с пациентами с нормальной мышечной массой.

Наиболее весомый вклад в итоговый эффект внесло исследование A. Sabatino et al. (2022) (вес 47,7%), благодаря точной оценке logOR и низкой стандартной ошибке. Гетерогенность между

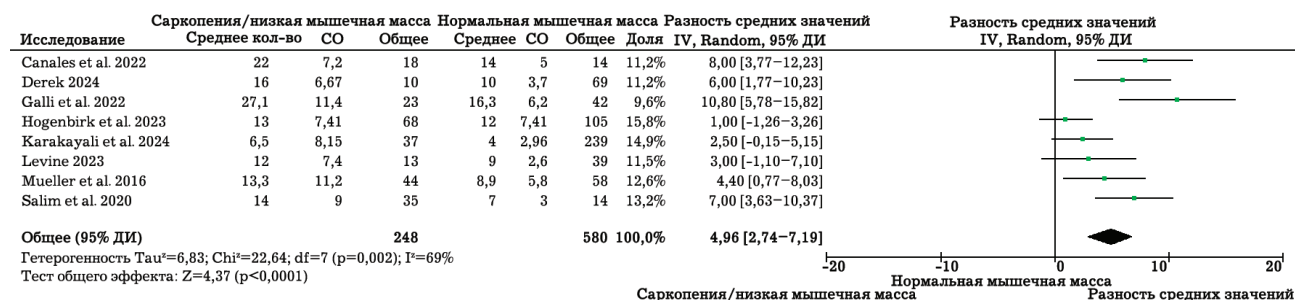


Рис. 5. Анализ длительности госпитализации пациентов с саркопенией и нормальной мышечной массой на основании данных метаанализа

Fig. 5. Analysis of the length of patients hospital stay with sarcopenia and those with normal muscle mass based on meta-analysis data

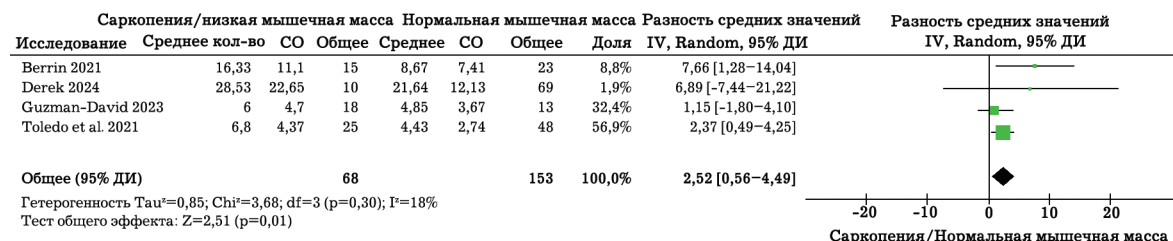


Рис. 6. Метаанализ влияния мышечной саркопении на продолжительность искусственной вентиляции легких

Fig. 6. Meta-analysis of the impact of the muscle sarcopenia on the length of mechanical ventilation

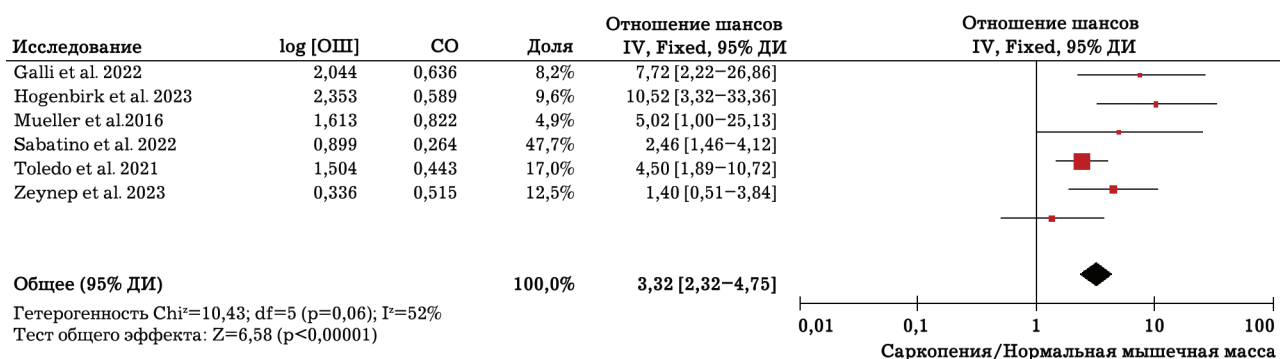


Рис. 7. Метаанализ влияния мышечной саркопии на 30-дневную летальность

Fig. 7. Meta-analysis of the impact of muscle sarcopenia on 30-day mortality

исследованиями умеренная ($I^2=52\%$), но статистически незначимая ($p=0,06$), что позволяет использовать модель фиксированных эффектов [17].

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что саркопения является независимым предиктором летальности.

Обсуждение

Результаты проведенного метаанализа подтверждают значимость ультразвуковой оценки толщины *m. rectus femoris* как информативного диагностического и прогностического инструмента в контексте предоперационной стратификации риска.

Анализ трех исходов – длительности госпитализации, продолжительности ИВЛ и 30-дневной летальности – продемонстрировал статистически значимые различия между группами пациентов с саркопенией и сохраненной мышечной массой.

Продолжительность госпитализации:

Согласно агрегированным данным 8 исследований, пациенты с саркопенией находились в стационаре в среднем на 4,96 дня дольше по сравнению с пациентами с нормальной мышечной массой (95% ДИ [2,74–7,19]; $p<0,0001$). Это подтверждает влияние мышечной недостаточности на течение послеоперационного периода, включая заживление, инфекционные осложнения и восстановление функциональной активности.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ):

Метаанализ 4 исследований показал увеличение продолжительности ИВЛ у пациентов с саркопенией на 2,52 дня (95% ДИ [0,56–4,49]; $p=0,01$), что также может быть связано с ослаблением дыхательной мускулатуры, низкой выносливостью и затрудненным отлучением от аппарата.

Низкий уровень гетерогенности ($I^2=18\%$) повышает надежность этих данных.

30-дневная летальность:

Применение метода Generic Inverse Variance с $\log(OR)$ позволило обобщить данные 6 исследований, продемонстрировав, что наличие саркопии повышает риск смертельного исхода в 3,3 раза (ОШ=3,32; 95% ДИ [2,32–4,75]; $p<0,00001$). Это подтверждает, что дефицит мышечной ткани – независимый фактор риска смерти в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

Ультразвуковое измерение толщины *m. recti femoris* представляет собой доступный, неинвазивный и легко воспроизводимый метод предоперационной оценки функционального статуса пациента.

Саркопения, диагностированная с использованием ультразвукового исследования, статистически значимо ассоциирована с увеличением длительности госпитализации, продолжительности ультразвукового исследования и уровнем послеоперационной летальности.

Полученные данные подтверждают, что оценка мышечной массы может быть включена в комплексную предоперационную стратификацию риска, особенно у пациентов пожилого возраста и с хроническими сопутствующими заболеваниями. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования высокого качества, направленные на стандартизацию методик измерения и разработку алгоритмов клинического принятия решений на основе ультразвуковых маркеров саркопии.

Список литературы/References

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. PMID: 31081853 <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>
2. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, Seymour JM, Connolly BA, Puthuchearry ZA, et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1115–1122. PMID: 22362854 <https://doi.org/10.1183/09031936.00170111>
3. Arts IM, Pillen S, Schelhaas HJ, Overeem S, Zwarts MJ. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve*. 2010;41(1):32–41. PMID: 19722256 <https://doi.org/10.1002/mus.21458>
4. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(6):1549–1556. PMID: 23601159 <https://doi.org/10.1111/ajt.12221>
5. Rustani K, Kundisova L, Capecci PL, Nante N, Bicchi M. Ultrasound measurement of rectus femoris muscle thickness as a quick screening test for sarcopenia assessment. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;83:151–154. PMID: 31029040 <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.03.021>
6. Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, Puthuchearry Z, Steier J, Jolley CJ, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax*. 2009;64(5):418–423. PMID: 19158125 <https://doi.org/10.1136/thx.2008.103986>
7. Er B, Simsek M, Yildirim M, Halacli B, Ocal S, Ersoy EO, et al. Association of baseline diaphragm, rectus femoris and vastus intermedius muscle thickness with weaning from mechanical ventilation. *Respir Med*. 2021;185:106503. PMID: 34166958 <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106503>
8. Canales C, Mazor E, Coy H, Grogan TR, Duval V, Raman S, et al. Preoperative point-of-care ultrasound to identify frailty and predict postoperative outcomes: a diagnostic accuracy study. *Anesthesiology*. 2022;136(2):268–278. PMID: 34851395 <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004064>
9. Yau DKW, Griffith JF, Underwood MJ, Joynt GM, Lee A. Preoperative rectus femoris muscle ultrasound, its relationship with frailty scores, and the ability to predict recovery after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Perioper Med (Lond)*. 2024;13(1):45. PMID: 38783315 <https://doi.org/10.1186/s13741-024-00401-y>
10. Galli A, Colombo M, Prizio C, Carrara G, Lira Luce F, Paesano PL, et al. Skeletal muscle depletion and major postoperative complications in locally-advanced head and neck cancer: a comparison between ultrasound of rectus femoris muscle and neck cross-sectional imaging. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):347. PMID: 35053512 <https://doi.org/10.3390/cancers14020347>
11. Guzmán-David CA, Ruiz-Ávila HA, Camargo-Rojas DA, Gómez-Alegria CJ, Hernández-Álvarez ED. Ultrasound assessment of muscle mass and correlation with clinical outcomes in critically ill patients: a prospective observational study. *J Ultrasound*. 2023;26(4):879–889. PMID: 37783892 <https://doi.org/10.1007/s40477-023-00823-2>
12. Wijma AG, Hogenbirk RNM, Driessens H, Kluifhoofd DA, Jellema-Betten ES, Tjalsma-de Vries M, et al. Postoperative muscle loss, protein intake, physical activity and outcome associations. *Br J Surg*. 2023;110(2):183–192. PMID: 36394896 <https://doi.org/10.1093/bjs/znac384>
13. Karakayali I, Aslan S, Karacaer F, Lafli Tunay D, Ilginel M, Biricik E, et al. The effect of frailty and sarcopenia on perioperative complications in patients over 65 years undergoing elective surgery, prospective observational study. *Turk J Gastroenterol*. 2024;27(1):1–10. <https://doi.org/10.29400/tjgeri.2024.373>
14. Levine M, Luke P, Sener A, Resvick H, Braga S, St. Kitts T, et al. The impact of quadriceps muscle layer thickness on length of stay of patients listed for renal transplant. *Transplantation*. 2023;4(4):230–241. <https://doi.org/10.3390/transplantation4040022>
15. Mueller N, Murthy S, Tainter CR, Lee J, Riddell K, Fintelmann FJ, et al. Can sarcopenia quantified by ultrasound of the rectus femoris muscle predict adverse outcome of surgical intensive care unit patients as well as frailty? A prospective, observational cohort study. *Ann Surg*. 2016;264(6):1116–1124. PMID: 26655919 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001546>
16. Palakshappa JA, Reilly JP, Schweickert WD, Anderson BJ, Khoury V, Shashaty MG, et al. Quantitative peripheral muscle ultrasound in sepsis: muscle area superior to thickness. *J Crit Care*. 2018;47:324–330. PMID: 30224027 <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.04.003>
17. Sabatino A, Kooman JP, Di Motta T, Cantarelli C, Gregorini M, Bianchi S, et al. Quadriceps muscle thickness assessed by ultrasound is independently associated with mortality in hemodialysis patients. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(12):1719–1726. PMID: 35641665 <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01166-7>
18. Salim SY, Al-Khathiri O, Tandon P, Baracos VE, Churchill TA, Warkentin LM, et al. High ultrasound used to identify frail elderly patients with sarcopenia undergoing surgery: a pilot study. *J Surg Res*. 2020;256:422–432. PMID: 32795705 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.06.043>
19. Toledo DO, Freitas BJ, Dib R, Pfeilsticker FJDA, Santos DMD, Gomes BC, et al. Peripheral muscular ultrasound as outcome assessment tool in critically ill patients on mechanical ventilation: an observational cohort study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:408–414. PMID: 34024548 <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.015>
20. Kaya ZI, Öztürk Y, Gürcü S, Uncu G, Uçan A, Eşme M, et al. Predictors of 3-month mortality with muscle ultrasound and palliative prognostic tools among patients admitted to palliative care units. *Korean J Intern Med*. 2023;38(4):557–565. PMID: 36997319 <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.308>

Информация об авторах

**Алексей Владимирович
Котович**

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 3 ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»,
<https://orcid.org/0009-0006-3929-647X>, alexeykotovich@yandex.by
40% – планирование дизайна исследования, поиск статей в базах данных научного цитирования, экстракция данных, проведение статистической обработки данных

**Алексей Павлович
Якимчук**

врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 4 ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»,
<https://orcid.org/0009-0009-3577-638X>, alexyakweb@gmail.com
30% – планирование дизайна исследования, поиск статей в базах данных научного цитирования, экстракция данных

**Александр Михайлович
Дзядзько**

проф., д-р мед. наук, заведующий отделом анестезиологии и реанимации ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»,
<https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>, 2726996@gmail.com
30% – редактирование, планирование дизайна исследования, утверждение окончательного варианта рукописи

Information about the authors

Aleksey V. Kotovich

Anesthesiologist-Intensivist, Anesthesiology and Resuscitation Care Department No. 3 of Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,
<https://orcid.org/0009-0006-3929-647X>, alexeykotovich@yandex.by
40%, study design planning, search for articles on the topic in scientific citation databases, data retrieval, statistical data processing

Aleksey P. Yakimchuk

Anesthesiologist-Intensivist, Anesthesiology and Resuscitation Care Department No. 4 of Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,
<https://orcid.org/0009-0009-3577-638X>, alexyakweb@gmail.com
30%, study design planning, search for articles on the topic in scientific citation databases, data retrieval

Aleksandr M. Dzyadzko

Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology,
<https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>, 2726996@gmail.com
30%, editing, planning of the study design, approval of the final version of the manuscript

Статья поступила в редакцию 19.06.2025;
одобрена после рецензирования 08.07.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on June 19, 2025;
approved after reviewing on July 8, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025

Современные способы профилактики болезни коронарных артерий пересаженного сердца

М.Ш. Хубутия^{1,2}, Р.Ш. Исламгазин^{✉2}, О.Н. Ржевская^{1,2}, В.М. Магилевец^{2,3}

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

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,
127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 4;

³ ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ,
123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Руслан Шамилович Исламгазин, студент 6-го курса лечебного факультета Российского университета медицины, acrsig@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) является наиболее частым осложнением и причиной смерти пациентов, проживших более года после трансплантации сердца (ТС). Разработка эффективных методов профилактики БКАПС остается одной из актуальных задач трансплантологии. В работе рассмотрены современные и перспективные методы аппаратной перфузии *ex vivo*, которые позволяют проводить профилактику БКАПС и продлевать сроки работы сердечного аллотрансплантата.

Цель. Провести обзор перспективных способов профилактики БКАПС.

Материал и методы. Источники с 2000 по 2024 год, найденные в PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU.

Заключение. Профилактика васкулопатии сердечного трансплантата на ранних этапах, а именно во время аппаратной перфузии *ex vivo*, позволяет снизить риск наступления заболевания в послеоперационном периоде. Аппаратная перфузия сердечного трансплантата является не только способом профилактики БКАПС, но, возможно, и ключевым способом продления сроков функционирования трансплантата.

Ключевые слова: болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, аппаратная перфузия, трансплантация сердца, отторжение аллотрансплантата

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Хубутия М.Ш., Исламгазин Р.Ш., Ржевская О.Н., Магилевец В.М. Современные способы профилактики болезни коронарных артерий пересаженного сердца. *Трансплантология*. 2026;18(1):135–144. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-135-144>

Current ways to prevent the development of coronary artery disease of the transplanted heart

M.Sh. Khubutiya^{1,2}, R.Sh. Islamgazin^{✉2}, O.N. Rzhevskaya^{1,2}, V.M. Magilevets^{2,3}

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

² Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006 Russia;

³ Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
1 Shchukinskaya St., Moscow 123182 Russia

✉Corresponding author: Ruslan Sh. Islamgazin, 6th year Student of the Faculty of Medicine,
Russian University of Medicine, acrsig@gmail.com

Abstract

Background. Coronary artery disease of the transplanted heart (CADTH) is the most frequent complication and cause of death in patients living more than a year after heart transplantation (HT). The development of effective methods for CADTH prevention remains one of the urgent tasks of transplantology. Up-to-date methods of ex vivo machine perfusion, which allow the CADTH prevention and ensure longer cardiac allograft survival and function.

Objective. To make a review of promising methods for CADTH prevention to prolong the cardiac allograft survival and function.

Material and methods. Sources from 2000 to 2024, retrieved from PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU.

Conclusion. Prevention of cardiac graft vasculopathy at early stages, namely during ex vivo machine perfusion, allows reducing the risk of the disease onset in the postoperative period. Machine perfusion of the cardiac graft is not only a way of CADTH prevention, but possibly the key way of prolongation of the graft functioning.

Keywords: coronary artery disease of the transplanted heart, machine perfusion, heart transplantation, allograft rejection

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Khubutiya MSh, Islamgazin RSh, Rzhevskaya ON, Magilevets VM. Current ways to prevent the development of coronary artery disease of the transplanted heart. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):135–144. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-135-144>

АНПДК – аппаратная нормотермическая перфузия донорской кровью
БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
ГИТ – генно-инженерная терапия
ИФР – инсулиноподобный фактор роста

ЛПН – левая передняя нисходящая
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь
ТС – трансплантация сердца
ЦМВ – цитомегаловирус
S-NO-HSA – S-Нитрозо-сывороточный альбумин человека (S-nitroso human serum albumin)

Введение

Трансплантация сердца (ТС) является основным способом лечения больных с конечной стадией хронической сердечной недостаточности, с возможностью восстановления трудоспособности и достижения достойных показателей качества жизни. В Российской Федерации на протяжении последних лет отмечается значительный рост числа ТС. Согласно данным НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, в 2023 году в Российской Федерации выполнено 355 ТС [1]. Наиболее значимым посттрансплантационным фактором, достоверно влияющим на прогноз отдаленной выживаемости реципиента, является болезнь коронарных артерий пересаженного сердца

(БКАПС). Согласно данным С.А. Саховского и соавт. (2019), через 5 лет после ТС БКАПС диагностируется у 30% пациентов, перенесших ТС, через 10 лет – более, чем у 50% пациентов [2].

Разработка эффективных методов лечения и профилактики БКАПС остается одной из актуальных задач трансплантологии [2, 3]. Во-первых, развитие данного заболевания протекает без боли, характерной для ишемического повреждения. БКАПС может проявляться развитием острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточностью или внезапной смертью. Во-вторых, операция аортокоронарного шунтирования часто неэффективна и связана с высокой степенью риска для жизни пациентов в связи с диффузностью процесса и в большей степени дистальной

локализацией поражения коронарных артерий. В-третьих, профилактика БКАПС позволяет продлевать срок функционирования сердечно-го трансплантата и сохранять качество жизни пациента.

БКАПС представляет собой патологическое иммунно-опосредованное ремоделирование сосудистой сети, которое ведет к нарушению перфузии миокарда и является основной причиной потери трансплантата в отдаленные сроки [2, 3].

В настоящее время существует несколько направлений профилактики БКАПС – это использование препаратов на этапе аппаратной перфузии [4] с целью раннего начала иммуносупрессивной терапии (применение эверолимуса, сиролимуса, микофенолата мофетила), лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции (применение валганцикловира и иммуноглобулина против цитомегаловируса (ЦМВ) человека), применение блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, ингибиторов рецепторов к ангиотензину (валсартан, лозартан, кандесартан), ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины), антитромботических агентов (плавикс, трапидил), витаминов (А, Е, В₆ и В₁₂), сеансов плазмафереза и фотофереза. Лечение БКАПС комплексное, сложное и дополняется хирургическими методами, такими как перкутанная ангиопластика и стентирование коронарных артерий [2, 3], прямая атеротомия, аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование, трансмиокардиальная реваскуляризация и ретрансплантация сердца [4].

Факторы риска

Факторы риска развития БКАПС делятся на иммунные и неиммунные. К неиммунным факторам риска со стороны донора относят пожилой возраст и заболевание коронарных артерий. Помимо этого, в организме донора развивается системная воспалительная реакция, сопровождающаяся процессами тромбообразования, а также активацией системы комплемента. Комплекс возникающих патологических явлений получил название ишемическо-перфузионное повреждение, которое является основой «окислительного стресса», неизбежно наступающего при взаимодействии продуктов анаэробного метаболизма с насыщенной кислородом кровью реципиента после трансплантации. У реципиента риск развития БКАПС обусловлен артериальной гипертензией, сахарным диабетом и гиперхолестеринемией.

Установлено, что развитие БКАПС находится в прямой зависимости от резистентности к инсулину и имеющегося провоспалительного состояния [5–7]. Многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гиперлипидемия является важной причиной БКАПС и отвечает на терапию статинами [5–7]. Более ранние клинические исследования показали связь между признаками ЦМВ инфекции и развитием БКАПС. Однако в нынешнюю эпоху противовирусной профилактики ЦМВ инфекция оказывает меньшее влияние на БКАПС [5–7]. Принято считать, что БКАПС является в первую очередь иммунологически опосредованным заболеванием. Иммунные факторы, связанные с ответом организма реципиента, имеют наибольшее значение по сравнению с неиммунными факторами риска. Основными иммунными факторами риска, связанными с развитием БКАПС, являются наличие аллоантител и возникновение острого отторжения. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают вывод о том, что предсуществующие или *de novo* синтезированные после трансплантации донор-специфические аллоантитела (особенно те, которые нацелены на антигены HLA класса II) являются важными факторами риска БКАПС. Кроме того, было изучено, что аутоантитела против собственных антигенов, таких как виментин и миозин, являются независимыми факторами риска развития БКАПС, даже несмотря на то, что миозин не экспрессируется в клетках, выстилающих сосудистую стенку. Острое отторжение, возникающее в первые 6–12 месяцев после трансплантации, с повторяющимися эпизодами является независимым фактором риска прогрессирования БКАПС и имеет кумулятивный эффект. Также есть мнения о том, что существует сложное взаимодействие между иммунологическими и неиммунологическими факторами риска, в конечном итоге приводящими к повреждению эндотелия и развитию заболевания [7–9].

Современные методы профилактики Применение ангиопептина

Ангиопептин представляет собой циклический октапептид длительного действия, фармакологическое действие которого напоминает действие соматостатина, но с различным сродством к пяти известным рецепторам соматостатина. Не имеет серьезных побочных эффектов [10]. Ангиопептин является мощным ингибитором миоинтимальной миграции и пролиферации, что было показано в

экспериментах на животных моделях при операциях ангиопластики и трансплантации органов. В эксперименте ангиопептин ингибирует артериосклероз при трансплантации сердечных, почечных и сосудистых аллотрансплантатов. Положительный эффект реализуется путем подавления продукции инсулиноподобного фактора роста (ИФР-I) и других факторов роста, которые возникают в сосудистой стенке после иммунного или механического повреждения. Ангиопептин также восстанавливает эндотелий-зависимый сосудорасширяющий ответ на ацетилхолин. С клинической точки зрения ангиопептин безопасен у пациентов с трансплантацией сердца и демонстрирует перспективность в ингибировании артериосклероза коронарных артерий после трансплантации [5]. Кроме того, в крупных клинических исследованиях ангиопептин (вводимый в виде непрерывной инфузии в течение 5 дней) профилактировал серьезные клинические события, такие как инфаркт миокарда через 6 и 12 месяцев после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики [10].

Раствор Celsior®

В исследовании M. Garlicki et al. [9] проводилось сравнение растворов Custodiol® (Dr. F. KOHLER CHEMIE, GmbH, Германия), Viaspan® (BRISTOL MYERS SQUIBB, США) и Celsior® (IGL GROUP, Франция) в отношении частоты развития БКАПС пересаженного сердца. Сердечные трансплантаты от 48 доноров, получавших менее 10 мкг/кг/день дофамина, были пересажены 48 реципиентам (40 мужчин и 8 женщин). Они были распределены на три группы: Custodiol® (n=15), Viaspan® (n=17) и Celsior® (n=16). Характеристики доноров и реципиентов, время холодной ишемии, забор органов, процедура трансплантации и посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия были сопоставимы во всех группах [9]. В группе Celsior® синусовый ритм восстанавливался чаще (12/16 пациентов, p=0,01) и отмечался более высокий сердечный выброс (6,5 л/мин, p=0,03). Не было выявлено существенных различий между группами в отношении инотропной поддержки, сердечного индекса, давления в легочной артерии и биопсии, выполненной во время трансплантации. Через год после трансплантации всем больным было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) левой передней нисходящей (ЛПН) коронарной артерии. В трех группах не было выявлено существенных различий в площади поперечного сечения артерии. В

группе Celsior® был отмечен самый низкий процент гипертрофии интимы ($24,23 \pm 9,83\%$, p=0,001) и реже, чем при использовании иных консервирующих растворов (11/16 пациентов, p=0,001) выявлялось хроническое отторжение (артериальная гипертрофия = 0,5 мм). Эндомиокардиальная биопсия, проведенная одновременно с внутрисосудистым УЗИ, не выявила различий в патологических изменениях, за исключением значительно менее выраженного фиброза в группе Celsior®. В течение 3,4 года наблюдения частота острого отторжения, подтвержденного биопсией (2(о) ISHLT), была значительно ниже в группе Celsior® (p=0,01). В этом исследовании раствор Celsior® способствовал более быстрому восстановлению сердца после трансплантации и снижал частоту БКАПС и хронического отторжения в отдаленном периоде [8, 9].

Перспективные методы профилактики Генная терапия

K. Schmalkuche et al. (2024) продемонстрировали возможность постоянной генно-инженерной терапии (ГИТ) сердца во время перфузии *ex vivo*. Лентивирусные векторы, кодирующие короткие шпильковые РНК, нацеленные на бета2-микроглобулин (shβ2m) и трансактиватор класса II (shCITA), вводились в трансплантат в процессе двухчасовой нормотермической перфузии *ex vivo*. На высокую эффективность ГИТ указывала стабильная экспрессия репортерного гена в эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах. Примечательно, что уровни экспрессии антиген-лейкоцитов человека класса I и класса II в эндотелии сосудов свиней (Swine leukocyte antigen /SLA I и SLA II) были снижены на 66% и 76% соответственно. Оценка уровней лактата, тропонина Т и ЛДГ в перфузате и гистологический анализ не выявили дополнительного повреждения клеток или тканей, вызванного лентивирусными векторами. Кроме того, профили секреции цитокинов сердца, не трансдуцированного (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α) и сердца, трансдуцированного лентивирусным вектором, были сопоставимы. Исследование продемонстрировало возможность создания *ex vivo* генно-инженерных сердец без нарушения целостности тканей [12]. Использование частиц лентивирусного вектора позволяет осуществлять долгосрочную модификацию экспрессии генов. Промежуток времени между эксплантацией органа и его последующей трансплантацией достаточен для проведения органной ГИТ *ex vivo*, тем самым избе-

гая системных побочных эффектов, связанных с ГИТ *in vivo*. В области аллотрансплантации генная инженерия предоставляет уникальную возможность модифицировать гены, связанные с ишемически-реперфузионным повреждением, иммуногенностью трансплантата или регенерацией тканей [13]. В частности, K. Schmalkuche et al. смогли продемонстрировать понижающую регуляцию экспрессии SLA классов I и II в различных типах клеток сердца. Создание «иммунологически невидимых» аллотрансплантатов обеспечивает потенциал для уменьшения клеточного отторжения и опосредованного антителами отторжения, что может способствовать выживанию трансплантата после аллогенной или ксеногенной трансплантации сердца и снизить дозировки иммуносупрессивных препаратов [12].

S-Нитрозо-сывороточный альбумин человека (S-NO-HSA)

A.-K. Schaefer et al. (2022) показали, что предварительное внутривенное введение в организм донора S-NO-HSA в качестве донатора NO перед получением трансплантата значительно уменьшало отдаленное развитие интерстициального фиброза в гетеротопически пересаженных сердечных трансплантатах мыши. Этот эффект сопровождался сохранением экспрессии GATA2 (фактор транскрипции генов) и miR-126-3p (фактор miR-126-5p, способный вызывать пролиферацию клеток эндотелия и ангиогенез в ишемизированных участках миокарда). Низкое содержание miR-126-3p присутствовало во всех трансплантатах, подвергнутых холодовой ишемии, однако этот эффект был значительно ослаблен предварительным введением в организм донора S-NO-HSA [14]. Мыши-доноры C57BL/6 (распространенная инбредная линия лабораторных мышей) получали внутривенно (0,1 мкмоль/кг/ч) S-NO-HSA (n=12) или 0,9% физиологический раствор (контроль, n=11) в течение 20 минут. Донорские сердца хранили в холодном растворе гистидин-триптофан- α -кетоглутарат-N в течение 12 часов и затем трансплантировали в гетеротопическую позицию, за исключением 5 сердец каждой группы, которые были проанализированы сразу после консервации. Фиброз определяли количественно, а экспрессию GATA2 и miR-126-3p оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией через 60 дней или сразу после консервации [14]. По результатам, в группе S-NO-HSA фиброз был значительно снижен по сравнению с контрольной

группой hHTX за 12 часов ($6,47 \pm 1,76\%$ по сравнению с $11,52 \pm 2,16\%$; $p=0,0023$; контрольной-hHTX). Экспрессия miR-126-3p была снижена во всех сердечных трансплантатах после ишемии по сравнению с нативным миокардом, но эффект был значительно ослаблен, когда доноры получали S-NO-HSA, а не контрольным-hHTX за 12 часов ($1 \pm 0,27$ против $0,33 \pm 0,31$; $p=0,0187$) [14]. В настоящем исследовании введение донору S-NO-HSA может увеличить биодоступность NO, поскольку собственная эндотелиальная синтаза оксида азота (Endothelial Nitric Oxide Synthase/eNOS) в период холодовой ишемии и реперфузии подвергается разрушению. Такой подход приводит к снижению выраженности окислительного нитро-оксидативного стресса, вызванного образованием O_2^- и пероксинитрита ($ONOO^-$), и поддержанию эндотелиальной целостности и функционирования клеток в течение периода ишемически-реперфузионного повреждения [14]. На этапе предварительной обработки NO вырабатываемый S-NO-HSA может снижать активность NO синтазы (eNOS) за счет ингибирования обратной связи и, таким образом, сохранять его функцию (предотвращать расщепление eNOS). Таким образом в этих условиях положительный эффект можно объяснить двумя механизмами: с одной стороны, предварительная обработка S-NO-HSA снижает eNOS до ишемии и реперфузии путем добавления NO и, таким образом, сохраняет и стабилизирует его функции в течение длительной ишемической фазы, что приводит к достаточной выработке NO после реперфузии; с другой стороны, улучшенная продукция NO оказывает не прямое положительное инотропное и лузитропное действие (скорость диастолического расслабления миокарда), воздействуя на клетки миокарда и тем самым сохраняя сердечную функцию [14, 15]. Введение S-NO-HSA внутривенно за 20 минут до эксплантации сердца, способно минимизировать разрушение eNOS во время 12-часового хранения в растворе гистидин-триптофан-кетоглутарата с добавлением N-ацетилгистидина (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate/HTK-N) при 4°C. По данным A.-K. Schaefer et al. (2022), такой предварительной обработки достаточно для уменьшения фиброза через 60 дней после трансплантации [14]. Сообщалось также, что NO действует как антифибротический эффектор экспериментального фиброза на лабораторных моделях у животных. S. Semsroth et al. подтверждают, что потеря биодоступности NO у мышей с разрушением eNOS приводила к усилению фиброза [14].

Раствор Custodiol®-N

Custodiol® (раствор гистидина-триптофана-кетоглутарата) является ведущим раствором для консервации органов. На его основе был предложен новый Custodiol®-N [16–18]. Custodiol®-N представляет собой кардиоплегический раствор на основе Custodiol® с низким содержанием хлоридов и гистидина и дополнен цитопротекторными аминокислотами: LK614 и дефероксамином. LK614 – недавно разработанный липофильный, проницаемый для мембран хелатор железа, способный связывать внутриклеточное свободное железо. Дефероксамин – хорошо известный внеклеточный хелатор железа [16–18]. В исследовании L. Saemann et al. (2024) сравнивалось действие Custodiol®-N и обычного Custodiol®. Авторы перфузировали сердца свиней со смертью от остановки кровообращения путем введения Custodiol®-N и обычного Custodiol® в течение 4 часов с последующей эквивалентной трансплантации реперфузией кровью в течение 2 часов. Затем авторы удаляли переднюю межжелудочковую ветвь (ПМЖВ) левой коронарной артерии и сравнивали эндотелий-зависимую и независимую вазомоторную функцию в обеих группах с использованием брадикинина и нитропруссиды натрия, а также определяли транскриптомы образцов ПМЖВ с помощью микрочипов [16]. По данным, полученным L. Saemann, J. Kahn и G. Veres, раствор Custodiol®-N сохранял эндотелиальную функцию коронарных артерий сердца доноров более эффективно, чем традиционный Custodiol® [16–18].

Аппаратная нормотермическая перфузия донорской кровью

В исследовании P. Zhou et al. (2020) продемонстрировано, что аппаратная нормотермическая перфузия донорской кровью (АНПДК) значительно повышает экспрессию ICAM-1 в коронарной артерии, и значительно уменьшает эндотелиальную дисфункцию коронарной артерии донорских сердец у свиней *ex vivo* эксплантационных после констатации смерти мозга. ICAM-1 или молекула межклеточной адгезии 1-го типа присутствует в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Этот защитный эффект связан с ингибированием апоптоза и нитро-окислительного стресса в коронарной артерии [19]. Авторы установили, что коронарные артерии сердец, перенесших АНПДК, сохраняли механизм эндотелиально-зависимой и эндотелиально-независимой вазоре-

лаксации, поскольку функция эндотелия зависит от доступности NO, который в основном вырабатывается эндотелиальной синтазой (eNOS). В физиологических условиях eNOS может превращать L-аргинин в NO и L-цитруллин с образованием никотинамидадениндинуклеотидфосфата, флавиномононуклеотида, флавинадениндинуклеотида и O₂, а также окислительно-восстановительного кофактора, тетрагидриобиптерина (BH4). В соответствии с этой концепцией исследователи показали, что АНПДК значительно снижает эндотелиальную дисфункцию за счет улучшения продукции NO, вызванного ИПП [19]. АНПДК значительно снижала экспрессию нитротирозина, что указывало на снижение уровня ONOO – и нитро-окислительного стресса, а также увеличивало доступность NO, что происходило параллельно с улучшением функции эндотелия коронарной артерии. В результате двукратных реперфузий донорской кровью по сравнению с реперфузией только Custodiol, перфузия цельной кровью имела некоторые преимущества, включая антиоксидантные свойства, регуляцию сосудистого тонуса и высокоэффективный транспорт кислорода по сравнению с кристаллоидными перфузатами [19]. Тем не менее авторы отметили, что реперфузия кровью сопряжена с некоторыми недостатками, включая повторные реперфузии, которые индуцируют высвобождение активных форм кислорода и воспалительных цитокинов. Более того, донорская кровь, используемая для перфузии, может иметь высокий уровень катехоламинов, лактата, свободных жирных кислот и низкий уровень pH, что может оказывать вредное воздействие на функцию эндотелия коронарной артерии. С точки зрения трансляционной медицины, использование аппаратной нормотермической перфузии сердечного трансплантата донорской кровью может увеличить объемы трансплантации на 15–20% путем использования донорских сердец, полученных как от доноров со смертью мозга, так и доноров после констатации смерти от остановки кровообращения [19].

Заключение

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца представляет собой одно из наиболее распространенных и клинически значимых осложнений, наблюдаемых у реципиентов сердечного трансплантата. Профилактические меры, направленные на предотвращение васкулопатии сердечного трансплантата, реализуемые на этапе

аппаратной перфузии *ex vivo*, способствуют снижению частоты развития данного заболевания в посттрансплантационном периоде. Аппаратная перфузия сердечного трансплантата рассматривается не только как метод профилактики болезни коронарных артерий пересаженного сердца, но и как потенциально ключевой фактор, определяющий долгосрочную функциональность транс-

плантата. Дальнейшее совершенствование существующих и внедрение перспективных методов перфузии позволит не только снизить заболеваемость болезнью коронарных артерий пересаженного сердца, но и уменьшить потребность в повторных хирургических вмешательствах, включая ретрансплантацию сердца, у данной категории пациентов.

Список литературы/References

1. Публичный отчет о результатах деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и о состоянии оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2023 году. URL: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/d88/d88b7f45fafd73db31fb11fd9a062748.pdf> [Дата обращения 18.12.2025]. *Publlichnyy otchet o rezul'tatakh deyatelnosti FGBU «Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr transplantologii i iskusstvennykh organov im. ak. V.I. Shumakova» Minzdrava Rossii i o sostoyanii okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «transplantatsiya» v 2023 godu*. Available at: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/d88/d88b7f45fafd73db31fb11fd9a062748.pdf> [Accessed December 18, 2025]. (In Russ.).
2. Саховский С.А., Колоскова Н.Н., Изотов Д.А., Спирина Е.А., Гончарова А.Ю., Лучкин В.М. и др. Оценка продолжительности жизни реципиентов сердца с трансмиссивным атеросклерозом коронарных артерий. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(4):14–19. Sakhovsky SA, Koloskova NN, Izotov DA, Spirina EA, Goncharova AY, Luchkin VM, et al. Life expectancy of heart recipients with donor-transmitted coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(4):14–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-14-19>
3. Pober JS, Chih S, Kobashigawa J, Madsen JC, Tellides G. Cardiac allograft vasculopathy: current review and future research directions. *Cardiovascular Research*. 2021;117(13):2624–2638. PMID: 34343276 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab259>
4. Kounatidis D, Brozou V, Anagnostopoulos D, Pantos C, Lourbopoulos A, Mourouzis I. Donor heart preservation: current knowledge and the new era of machine perfusion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(23):16693. PMID: 38069017 <https://doi.org/10.3390/ijms242316693>
5. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. *Отторжение трансплантированного сердца*. Москва: Реафарм; 2005. Shumakov VI, Khubutiya MSh, Shevchenko OP. *Ottorzhenie transplantirovannogo serdtsa*. Moscow: Reafarm Publ., 2005. (In Russ.).
6. Шумаков В.И., Шевченко О.П., Хубутия М.Ш., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я. и др. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006;(11):8–14. Shumakov VI, Shevchenko OP, Khubutiya MSh, Orlova OV, Kazakov EN, Kormer AY, et al. Vasculopathy of the grafted heart: the synergism of proinflammatory and proatherogenous factors and viral infection. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2006;11:8–14. (In Russ.).
7. Саховский С.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Муминов И.И., Ахмадзай Р.Л., Фараджов Р.А. и др. Ангиографическая оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(4):22–29. Sakhovsky SA, Izotov DA, Koloskova NN, Muminov II, Ahmadzaj RL, Faradzov RA, et al. Angiographic assessment of coronary arteries atherosclerosis of the heart transplant. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(4):22–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-22-29>
8. Szczurek-Wasilewicz W, Hawranek M, Skrzypek M, Hrapkowicz T, Gąsior M, Warmusz O, et al. Factors associated with cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. 2022;18(3):237–245. PMID: 36751283 <https://doi.org/10.5114/aic.2022.120370>
9. Choi HI, Lee SE, Hyun J, Kim D, Choi DJ, Jeon ES, et al. The Korean

Organ Transplant Registry (KOTRY): third official adult heart transplant report. *Korean Circulation Journal*. 2025;55(2):79–96. PMID: 39434361 <https://doi.org/10.4070/kcj.2024.0176>

10. Kobashigawa J. What is the optimal prophylaxis for treatment of cardiac allograft vasculopathy? *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*. 2000;1(3):166–171. PMID: 11714434 <https://doi.org/10.1186/cvm-1-3-166>

11. Garlicki M. May preservation solution affect the incidence of graft vasculopathy in transplanted heart? *Annals of Transplantation*. 2003;8(1):19–24. PMID: 12848379

12. Schmalkuche K, Rother T, Burgmann JM, Voß H, Höffler K, Dogan G, et al. Heart immunoengineering by lentiviral vector-mediated genetic modification during normothermic ex vivo perfusion. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1404668. PMID: 38903492 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1404668> eCollection 2024

13. Mendiola Pla M, Bowles DE. Ex vivo gene therapy in organ transplantation: considerations and clinical transla-

tion. *Human Gene Therapy*. 2024;35(7–8):284–297. PMID: 38131288 <https://doi.org/10.1089/hum.2023.193>

14. Schaefer AK, Kiss A, Oszwald A, Nagel F, Acar E, Aliabadi-Zuckermann A, et al. Single donor infusion of S-nitroso-human-serum-albumin attenuates cardiac isograft fibrosis and preserves myocardial micro-RNA-126-3p in a murine heterotopic heart transplant model. *Transplant International*. 2022;35:10057. PMID: 35497886 <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10057> eCollection 2022.

15. Semsroth S, Fellner B, Trescher K, Bernecker OY, Kalinowski L, Gasser H, et al. S-nitroso human serum albumin attenuates ischemia/reperfusion injury after cardioplegic arrest in isolated rabbit hearts. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(12):2226–2234. PMID: 16364875 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.08.004>

16. Saemann L, Wächter K, Gharpure N, Pohl S, Hoorn F, Korkmaz-Icöz S, et al. HTK vs. HTK-N for coronary endothelial protection during hypothermic, oxygenated perfusion of hearts donated after

circulatory death. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(4):2262. PMID: 38396938 <https://doi.org/10.3390/ijms25042262>

17. Kahn J, Schemmer P. Comprehensive review on custodiol-N (HTK-N) and its molecular side of action for organ preservation. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2017;18(15):1237–1248. PMID: 29637857 <https://doi.org/10.2174/1389201019666180409165154>

18. Veres G, Radovits T, Merkely B, Karck M, Szabó G. Custodiol-N, the novel cardioplegic solution reduces ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2015;10:27. PMID: 25890005 <https://doi.org/10.1186/s13019-015-0226-9>

19. Zhou P, Liu X, Xiao Z, Xu R, Lin X, Zhu P, et al. Machine perfusion of donor heart with normothermic blood versus hypothermic HTK in preserving coronary endothelium in a porcine model of DCD. *Annals of Palliative Medicine*. 2020;9(4):476–1487. PMID: 32692200 <https://doi.org/10.21037/apm-20-131>

Информация об авторах

**Могели Шалвович
Хубутия**

акад. РАН, проф., д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>, khubutyams@sklif.mos.ru
40% – концепция и дизайн исследования, утверждение итогового варианта рукописи

**Руслан Шамилович
Исламгазин**

студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9239-0645>, acrsig@gmail.com
20% – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи

**Ольга Николаевна
Ржевская**

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6849-1457>, rzhevskayaon@sklif.mos.ru
20% – сбор материала

**Вячеслав Михайлович
Магилевец**

д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ; ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, <https://orcid.org/0009-0005-3366-537X>
20% – написание выводов, редакция текста статьи

Information about the authors

Mogeli Sh. Khubutiya

Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute "N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>, khubutyams@sklif.mos.ru
40%, study concept and design, approval of the final draft of the manuscript

Ruslan Sh. Islamgazin

6th year Student of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-9239-0645>, acrsig@gmail.com
20%, study concept and design, writing and editing of the manuscript

Olga N. Rzhevskaya

Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute "N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-6849-1457>, rzhevskayaon@sklif.mos.ru
20%, data collection

Vyacheslav M. Magilevets

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute "N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine; Leading Researcher, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, <https://orcid.org/0009-0005-3366-537X>
20%, writing conclusions, editing the text of the article

Статья поступила в редакцию 01.07.2025;
одобрена после рецензирования 24.07.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on July 1, 2025;
approved after reviewing on July 24, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025

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 35 000 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 инициалов (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 ученое 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 ученое 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 структурированным: актуальность, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. В нем должна быть отражена информация по отбору участников, условиям проведения исследования, методам сбора и анализа данных. Результаты представляют с указанием количественных характеристик наблюдаемого эффекта и его статистической и клинической значимости (уровень значимости *p*). В выводах обращают внимание на новые и важные аспекты исследования и отмечают существенные ограничения. В конце указывают регистрационный номер клинического исследования. Объем текста резюме для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Текст резюме не должен содержать нерасшифрованных аббревиатур, за исключением единиц измерения. Резюме обзорных статей должны содержать информацию о методах поиска литературы по базам данных

Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ и другим.

- **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 клинических, 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. Обязательным условием представления количественных результатов в оригинальной статье является оценка их доказательности, основанная на использовании адекватных методов статистики. 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 желательно 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 указывать 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 загрузки 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; Mo 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 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 подписную 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 протокол 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 лицензионный договор о предоставлении права использования статьи в научном журнале и заявление о подаче статьи в журнал. 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 желаете принимать 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 info@transplantolog.org 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 2026 год. Платательщик: _____ 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 2026 год. Платательщик: _____ 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: _____

Поздравляем Юбиларов!



90

**ИГОРЬ ИВАНОВИЧ
ЗАТЕВАХИН**
АКАДЕМИК РАН
НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ
ИНСТИТУТА ХИРУРГИИ
ФГАОУ ВО РНИМУ
ИМ. Н.И. ПИРОГОВА МЗ РФ
(ПИРОГОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)



85

**ИВАН ИВАНОВИЧ
ДЕДОВ**
АКАДЕМИК РАН
ЧЛЕН ПРЕЗИДИУМА РАН,
ПРЕЗИДЕНТ ГИЦ РФ ФГБУ
«НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМ. АКАД. И.И. ДЕДОВА» МЗ РФ



70

**МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ
ПИРАДОВ**
АКАДЕМИК РАН
ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ РАН,
ДИРЕКТОР ФГБНУ
«РОССИЙСКИЙ ЦЕНТР
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОНАУК»



70

**АМИРАН ШОТАЕВИЧ
РЕВИШВИЛИ**
АКАДЕМИК РАН
ГЛАВНЫЙ ХИРУРГ
И ЭНДОСКОПИСТ
МИНЗДРАВА РОССИИ,
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
ФГБУ «НМИЦ ХИРУРГИИ
ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МЗ РФ



65

**АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
ШАБУНИН**
АКАДЕМИК РАН
ГЛАВНЫЙ ХИРУРГ И ЭНДОСКОПИСТ ДЗМ,
ПРЕЗИДЕНТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ХИРУРГОВ,
ДИРЕКТОР ФБУЗ ММНKC ИМ. С.П. БОТКИНА ДЗМ

Редакционной коллегией
признаны лучшими научными
публикациями в журнале
«Трансплантология» за 2025 год
статья

**«Длительная иммуносупрессия
после трансплантации печени
в реальной клинической практике:
модификации и выживаемость терапии»**

Я.Г. Мойсюк¹, К.Ю. Кокина¹,
О.В. Сумцова¹, А.О. Григорьевская¹,
Ю.О. Малиновская¹, А.Б. Сидоренко¹,
А.Д. Костюшина²

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
²ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский Университет)

и статья

**«Применение мезенхимальных стволовых
клеток при трансплантации печени:
оценка отдаленных результатов»**

С.В. Коротков, Е.А. Назарова, Е.Г. Юркина,
В.В. Смольникова В.Ю. Гриневич, Е.А. Янушевская,
А.Ю. Старцева, А.Е. Щерба, С.И. Кривенко, О.О. Руммо
ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии»

Редакционная коллегия
журнала «Трансплантология» выражает
глубокую благодарность рецензенту
профессору **Александру Михайловичу Дзядько**
и доктору медицинских наук
Ирине Анатольевне Пашковой
за объективную и качественную экспертизу статей,
поступивших в 2025 году,
способствовавшую обеспечению высокого научного
уровня журнала

Редакция журнала поздравляет!



Департамент здравоохранения г. Москвы
Межрегиональная общественная организация
«ОБЩЕСТВО ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ»
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»



12-я научно-практическая конференция с международным участием
МОСКОВСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
«Развитие трансплантационных программ на базе учреждений Департамента
здравоохранения города Москвы
(к 20-летию научной школы академика РАН М.Ш. Хубутия)»
19 июня 2026 года, Москва

Уважаемые коллеги!
Приглашаем Вас принять участие в конференции.

Форма проведения: очный формат

Место проведения: г. Москва

Организатор – МОО «Общество трансплантологов»

При поддержке и участии: Департамента здравоохранения г. Москвы,
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Сфера научных интересов:

- вклад научной школы академика РАН М.Ш. Хубутия в научную, организационную, педагогическую и социальную составляющие отечественной трансплантологии;
- этические и организационные аспекты донорства и трансплантации органов;
- трансплантационная координация, сбережение органов для пересадки;
- хирургические и реанимационные технологии, расширяющие возможности трансплантации органов, создание искусственных органов;
- современная иммуносупрессия, качество жизни пациентов после трансплантации органов;
- перспективы клеточных и тканевых технологий в трансплантологии.

В рамках конференции планируется:

- награждение Памятной медалью В.П. Демикова «За вклад в развитие трансплантологии»;
- вручение дипломов за лучшие статьи в журнале «Трансплантология» и лучшим рецензентам журнала за 2025 год;
- пленарные заседания;
- издание материалов Конференции;
- выставка продукции фармкомпаний и медицинского оборудования.

Сроки приема тезисов – до 2 апреля 2026 года

Требования к оформлению тезисов: структурированный текст с указанием фамилий, инициалов авторов, официальных названий организаций и города, под текстом тезисов – действующие контактные телефоны (рабочий, мобильный) и электронный адрес для связи. Используемые сокращения должны быть расшифрованы, иллюстрации и списки литературы исключаются, особые указания приводятся в примечаниях. Общий объем текста – не более 6000 знаков. От одного автора принимаются не более 3 работ, в которых он является первым автором.

Загрузка тезисов и регистрация участников доступны
на сайте: <https://sklif.mos.ru/events/12-moskovskaya-transplantologiya/>

Информация о мероприятии также будет доступна на сайте <https://transplantolog.org/>
Участие в конференции бесплатное.

По всем вопросам обращайтесь в Технический оргкомитет конференции:
Тел.: +7 (495) 625-77-97, +7 (495) 620-11-00, +7 (495) 621-01-83, E-mail: info@transplantolog.org