ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

АЛЬМАНАХ
Клинической Медицины

48 (3) • 2020

Донорский потенциал 26 донорских баз в Российской Федерации. Внешний аудит (пилотный проект)

Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра

Первый опыт применения покрытых саморасширяющихся нитиноловых стентов для лечения анастомотических стриктур желчных протоков после ортотопической трансплантации печени

Использование suPAR при выборе тактики ведения реципиентов почечного трансплантата с инфекционно-воспалительными заболеваниями

Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: причины, клинические особенности и исходы

Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия

Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации солидных органов

Клиническое наблюдение успешного применения VAC-терапии у пациента с инфекцией послеоперационной раны после трансплантации трупной почки

Тема номера:

трансплантация и искусственные органы

АЛЬМАНАХ
Клинической Медицины

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 48 • № 3 • 2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Семенов Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

Научный редактор выпуска

Мойсюк Ян Геннадиевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович,** академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периоперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ПФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИПФ РАН» (Нижний Новгород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

Тема номера:

Трансплантация и искусственные органы

Альманах клинической медицины.
2020; 48 (3)

Содержание

Оригинальные статьи

Виноградов В.Л., Губарев К.К., Захлевный А.И., Светлакова Д.С.

Донорский потенциал 26 донорских баз в Российской Федерации. Внешний аудит (пилотный проект) **153**

Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М., Латыпов Р.А., Джанбеков Т.А., Мещеряков С.В., Сёмаш К.О., Зубенко С.И., Хизроев Х.М., Чеклецова Е.В.

Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра **162**

Шабунин А.В., Коржева И.Ю., Чеченин Г.М., Лебедев С.С., Дроздов П.А., Журавель О.С., Астапович С.А.

Первый опыт применения покрытых саморасширяющихся нитиноловых стентов для лечения анастомотических стриктур желчных протоков после ортотопической трансплантации печени **171**

Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Кантария Р.О., Степанов В.А.

Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: причины, клинические особенности и исходы **177**

Рапецкая Н.В., Комиссаров К.С., Калачик О.В.

Использование suPAR при выборе тактики ведения реципиентов почечного трансплантата с инфекционно-воспалительными заболеваниями **187**

Обзор

Резник О.Н., Скворцов А.Е., Мойсюк Я.Г.

Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия **193**

Кильдюшевский А.В., Мойсюк Я.Г., Молочков А.В., Митина Т.А., Фаенко А.П.

Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации солидных органов **207**

Клинические наблюдения

Шабунин А.В., Парфенов И.П., Подкосов О.Д., Дроздов П.А., Еремин Д.А., Нестеренко И.В., Макеев Д.А.

Клиническое наблюдение успешного применения VAC-терапии у пациента с инфекцией послеоперационной раны после трансплантации трупной почки **225**

Приложение

Информация для авторов.
Положение о принципах редакционной этики ..... **I**

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2020 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифры научных специальностей:
14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)
14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размножение каким-либо способом статей и иллюстраций допускается только с письменного разрешения редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

Редактор-корректор: Л.Ю. Заранкина. Дизайн и верстка: А.В. Васюк. Подписано в печать 03.09.2020. Формат 60×84/8. Гарнитура Minion Pro.
Печать офсетная. Тираж 300 экз. Заказ № 20-Z-1337. Отпечатано: типография «МЕДИАКОЛОР», 127273, Москва, Сигнальный проезд, д. 19.

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 48 • Number 3 • 2020

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitriy Yu. Semenov, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Yan G. Moysyuk, MD, PhD, Professor, Head of Department of Transplantology, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev,** Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Gent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht', Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

Topic of the Issue:

Transplantation and Artificial Organs

Almanac of Clinical Medicine.
2020; 48 (3)

Content

Articles

V.L. Vinogradov, K.K. Gubarev, A.I. Zakhlevnyy, D.S. Svetlakova

The donor potential of twenty six donor bases in the Russian Federation: external audit (a pilot project) **153**

S.V. Gautier, A.R. Monakhov, O.M. Tsiroulnikova, R.A. Latypov, T.A. Dzhanbekov, S.V. Mescheryakov, K.O. Semash, S.I. Zubenko, Kh.M. Khizroev, E.V. Chekletsova

Split liver transplantation: a single center experience **162**

A.V. Shabunin, I.Yu. Korzheva, G.M. Chechenin, S.S. Lebedev, P.A. Drozdov, O.S. Zhuravel, S.A. Astapovich

The first experience with the fully-covered self-expandable nitinol stents in the management of anastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation **171**

E.I. Prokopenko, E.O. Shcherbakova, R.O. Kantaria, V.A. Stepanov

Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: causes, clinical specifics and outcomes **177**

N.V. Rapetskaya, K.S. Komissarov, O.V. Kalachik

SuPAR-based choice of the management strategy in kidney transplant recipients with infection **187**

Review Article

O.N. Reznik, A.E. Skvortsov, Ya.G. Moysyuk

Preservation and perfusion rehabilitation of donor organs: achievements of the last decade **193**

A.V. Kildyushevsky, Ya.G. Moysyuk, A.V. Molochkov, T.A. Mitina, A.P. Faenko

Extracorporeal photopheresis in solid organ transplantation **207**

Clinical Cases

A.V. Shabunin, I.P. Parfenov, O.D. Podkosov, P.A. Drozdov, D.A. Eremin, I.V. Nesterenko, D.A. Makeev

A clinical case of the successful VAC therapy in a patient with surgical wound infection after kidney transplantation **225**

Supplement

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2020 MONIKI

www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office
Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (3): 153–161. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-024

Оригинальная статья

Донорский потенциал 26 донорских баз в Российской Федерации. Внешний аудит (пилотный проект)

Виноградов В.Л.[1] • Губарев К.К.[1] • Захлевный А.И.[1] • Светлакова Д.С.[1]

Актуальность. Несоответствие между потребностью в донорских органах и текущими предложениями – растущая проблема для всех стран. Важным шагом к пониманию всего объема проблемы в национальном масштабе представляется оценка числа потенциальных доноров. Это поможет выстроить концепцию успешной стратегии решения данного неравенства. **Цель –** анализ использования внешнего аудита эффективности идентификации потенциальных органных доноров с развившейся клиникой смерти мозга. **Материал и методы.** В рамках пилотного проекта повышения эффективности работы донорских баз Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России проведен ретроспективный анализ 5932 медицинских карт умерших в период с 2014 по 2018 год в отделениях реанимации и интенсивной терапии 26 лечебно-профилактических учреждений, являющихся донорскими базами Москвы, Оренбурга, Саратова, Абакана, Ставрополя и ФМБА России. Для оценки вероятности смерти головного мозга использовали специально сфокусированную на процессе донорства после смерти мозга методологию QAPDD (Quality Assurance Programme in the Deceased Donation Process), применяемую в ходе внешнего аудита в госпиталях Испании. **Результаты.** Среди пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с тяжелыми первичными и вторичными поражениями головного мозга, умерших в отделениях реанимации и находившихся на искусственной вентиляции легких до момента констатации смерти не менее 12 часов, клиника смерти мозга развивалась в 20,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 18,4–22,4%) случаев. Частота идентификации потенциальных доноров с клиникой смерти головного мозга в донорских стационарах составила 12% (95% ДИ 10,5–13,7%) от числа умерших с тяжелыми первичными и вторичными поражениями головного мозга. Внешний аудит, проведенный в 26 донорских стационарах, показал, что 41% (95% ДИ 35,8–46,4%) потенциальных доноров со смертью головного мозга не идентифицируется. **Заключение.** Использовав в нашем исследовании методологию QAPDD, мы установили, что в российских донорских стационарах не был идентифицирован 41% потенциальных доноров. На основании информации, полученной в ходе аудита историй болезни в отделениях интенсивной терапии, можно сделать реалистичные выводы относительно существующей системы донорства органов, выявить возможные дефекты процесса идентификации потенциальных доноров, повысить эффективность донорского процесса и улучшить систему в целом. Эффективности процесса можно добиться только путем создания в больнице специально подготовленного штата сотрудников, ответственных за донорство.

Ключевые слова: органное донорство, смерть мозга, идентификация потенциального донора, внешний аудит

Для цитирования: Виноградов ВЛ, Губарев КК, Захлевный АИ, Светлакова ДС. Донорский потенциал 26 донорских баз в Российской Федерации. Внешний аудит (пилотный проект). Альманах клинической медицины. 2020;48(3):153–61. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-024.

Поступила 06.05.2020; доработана 19.05.2020; принята к публикации 25.05.2020; опубликована онлайн 05.06.2020

С 1954 года трансплантация органов перешла из сферы смелых экспериментов в клиническую практику. После преодоления первоначальных технических и иммунологических проблем трансплантация органов стала безальтернативным методом спасения жизни пациентов при многих заболеваниях. Это позволило расширить показания для включения пациентов в листы ожидания, но одновременно обострило проблему дефицита донорских органов, и таким образом трансплантология стала заложницей собственных успехов.

Несоответствие между потребностью в донорских органах и текущими предложениями – растущая проблема для всех стран. Оценка числа потенциальных доноров представляется важным

шагом к пониманию всего объема проблемы в национальном масштабе и ключом к созданию концепции успешной стратегии решения этого неравенства.

Отсутствие донорских органов снижает надежду пациентов на спасительную трансплантацию. Кроме того, на фоне длительного ожидания часто углубляются патологические процессы, что ухудшает эффективность трансплантаций [1]. Дефицит донорских органов имеет драматические локальные и глобальные последствия. Главное из них – ухудшение состояния или даже смерть пациентов, находящихся в листах ожидания. Нехватка донорских органов приводит и к таким драматическим явлениям, нарушающим основные права человека и запрещенным международным сообществом, как торговля человеческими органами и трансплантационный туризм. Эти проблемы также способствуют созданию климата недоверия к донорству и ко всей системе трансплантации, что, в свою очередь, ведет к усилению дефицита органов [2]. Место в листе ожидания на трансплантацию органов, скорее, всего лишь надежда, а не гарантия лечения [3].

Основные причины нехватки донорских органов связаны не с низким количеством потенциальных доноров в абсолютном исчислении, а в неспособности их идентифицировать, а также с отказом родственников и близких на изъятие органов для трансплантации [4]. Сокращение разрыва между донорством и трансплантацией может быть осуществлено через идентификацию потенциальных доноров, которые впоследствии станут эффективными донорами.

В Российской Федерации этому вопросу посвящены лишь единичные публикации [5, 6]. В этой связи целью настоящего исследования стал анализ использования внешнего аудита эффективности идентификации потенциальных органных доноров с развившейся клиникой смерти мозга. Работа проводилась в рамках пилотного проекта повышения эффективности работы донорских баз Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России.

Материал и методы

Учитывая, что в России терминологию (в том числе аббревиатуры) в отношении органного донорства нельзя назвать устоявшимися, мы использовали следующие наиболее распространенные дефиниции в области донорства [7–9].

Посмертный донор органов – человек, признанный умершим в установленном порядке и ставший источником органов для трансплантации.

Виноградов Виктор Львович – д-р мед. наук, анестезиолог хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека; профессор кафедры анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии Института последипломного профессионального образования[1]
✉ 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 384 77 09.
E-mail: v.l.vinogradov@gmail.com

Губарев Константин Константинович – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением по координации донорства органов и (или) тканей человека[1]

Захлевный Артур Игоревич – хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека[1]

Светлакова Дарья Сергеевна – хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека[1]

[1] ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России; 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Российская Федерация

DBD (англ. *donor after brain death*) – донор с констатированной смертью головного мозга. Это пациент после констатации смерти на основании установленного диагноза смерти головного мозга, у которого продолжается проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и удается медикаментозно поддерживать сердечную деятельность. Смерть мозга наступает при полном и необратимом прекращении всех функций головного мозга, регистрируемом при работающем сердце и ИВЛ.

Возможный DBD – пациент, находившийся в состоянии комы на ИВЛ в отделении реанимации или интенсивной терапии и умерший в результате тяжелого первичного или вторичного повреждения головного мозга, у которого не выявлено медицинских противопоказаний к донорству органов.

Потенциальный DBD – пациент с тяжелой травмой или заболеванием головного мозга, у которого на фоне проводимой комплексной реанимационной и интенсивной терапии заподозрена смерть головного мозга и начата ее диагностика в установленном порядке.

Актуальный DBD – донор, в отношении которого имеются документально оформленные правовые и медицинские основания, позволяющие изъять из его тела донорские органы в целях трансплантации, и у которого начата операция по эксплантации органов.

Эффективный DBD – донор, у которого как минимум один орган был изъят для последующей трансплантации.

DCR (англ. *donor conversion rate*) – индекс конверсии доноров. Процент эффективных доноров органов от числа пациентов, которые рассматривались как потенциальные доноры органов.

С целью решения поставленной задачи был проведен ретроспективный анализ 5932 медицинских карт умерших в период с 2014 по 2018 год в отделениях реанимации и интенсивной терапии 26 лечебно-профилактических учреждений, являющихся донорскими базами Москвы, Оренбурга, Саратова, Абакана, Ставрополя и ФМБА России. Медицинские организации были выбраны только из-за удобства их посещения в ходе работы в различные временные промежутки. Именно поэтому не предполагалось, что полученные результаты будут экстраполированы для оценки эффективности донорства в конкретном учреждении.

Для ретроспективной оценки донорского потенциала были выделены следующие этапы.

I этап. Идентификация количества возможных DBD из числа умерших.

В исследование были включены умершие, соответствовавшие следующим критериям включения:

- возраст от 18 до 65 лет;
- смерть в отделении реанимации;
- продолжительность ИВЛ до момента констатации смерти в течение не менее 12 часов;
- причина смерти – тяжелые первичные и вторичные повреждения головного мозга в соответствии с приказами Минздрава России от 20 декабря 2001 г. № 460 «Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» и от 25 декабря 2014 г. № 908н «О порядке установления диагноза смерти мозга человека» в зависимости от даты аудита документации;
- отсутствие медицинских противопоказаний к донорству (гемотрансмиссивные инфекции, туберкулез, онкологические заболевания, сепсис, полиорганная недостаточность, травма внутренних органов).

II этап. Оценка вероятности клиники смерти головного мозга среди возможных DBD. Идентификация потенциальных доноров.

Для оценки вероятности смерти головного мозга была использована методология Quality Assurance Programme in the Deceased Donation Process (QAPDD). Она специально сфокусирована на процессе донорства после смерти мозга и применяется в ходе внешнего аудита в госпиталях Испании [10].

Для идентификации числа случаев высокой вероятности смерти мозга при ретроспективном исследовании использовали следующие критерии.

I. Этиология

- Подтвержденная клинически, инструментально и лабораторно нозологическая единица, которая может выступать причиной смерти мозга.

II. Условия

- «Атоническая кома» (кома III; оценка по шкале комы Глазго – 3 балла, отсутствие признаков спонтанного дыхания и движений).

III. Результаты осмотра (состояние)

- Прогрессирующий мидриаз и отсутствие фотореакции зрачков, которые не связаны с введением расширяющих зрачки лекарственных препаратов.
- Отсутствие по крайней мере одного из следующих стволовых рефлексов:
  - ✓ роговичного;
  - ✓ окулоцефалического;
  - ✓ окуловестибулярного;
  - ✓ фарингеального;
  - ✓ трахеального.

IV. Клинические признаки

- Выраженная гипотония, требующая введения катехоламинов или вазопрессоров, при отсутствии других причин, кроме как возможная смерть головного мозга (геморрагический шок и др.).
- Выраженная полиурия, не связанная с введением диуретиков, при отсутствии других причин.

Вероятность диагноза смерти мозга оценивали по следующему алгоритму.

Высокая вероятность смерти мозга расценивалась при одновременном сочетании следующих признаков:

- I + II + III (по крайней мере 1 признак) + IV (по крайней мере 1 признак);
- I + II + III (2 признака).

Вероятность смерти мозга не рассматривалась, если на момент остановки сердечной деятельности больному вводились наркотические препараты, барбитураты и миорелаксанты.

III этап. Оценка числа актуальных и эффективных DBD, индекс конверсии (DCR).

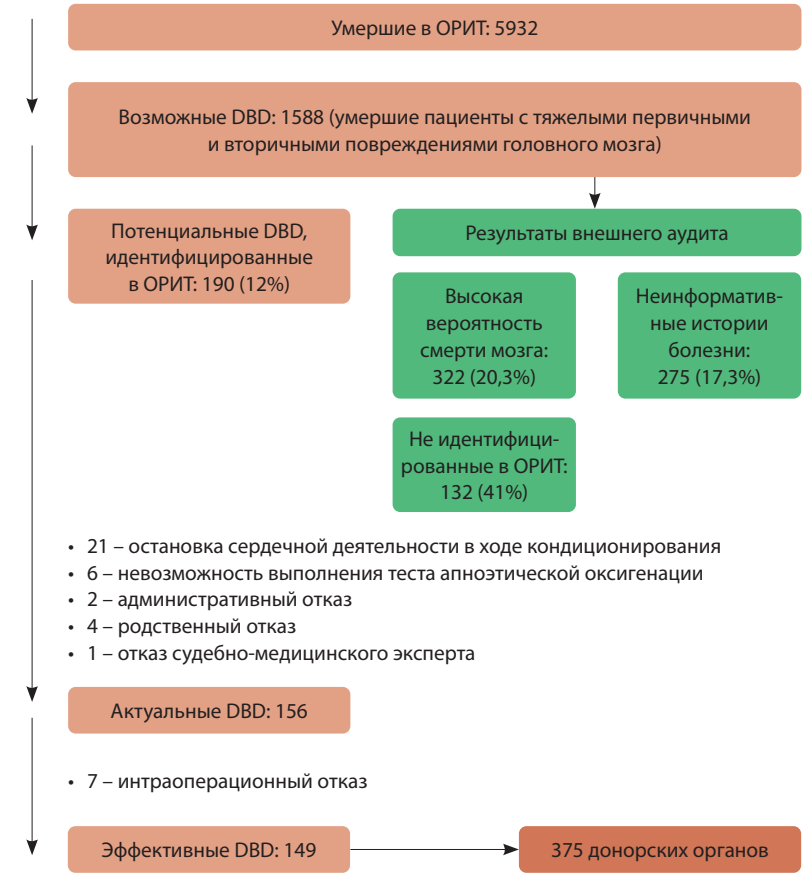
Оценивали число случаев проведения диагностики смерти мозга среди возможных доноров, число потерь доноров в ходе кондиционирования.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2019 для Windows. Для переменных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) частоты. Расчет двусторонних 95% доверительных интервалов (ДИ) для частот был проведен с помощью сервиса OpenEpi v. 3.01 (Dean A.G., Sullivan K.M., Soe M.M., США) методом Вильсона (score method) без поправки на непрерывность.

Результаты

На **I этапе** из 5932 историй болезни согласно критериям включения было отобрано 1588 (100%) историй болезни умерших пациентов, которые ретроспективно были рассмотрены как возможные DBD (рисунок).

На **II этапе** установлено, что в 322 (20,3%; 95% ДИ 18,4–22,4%) случаях, согласно принятым в исследовании критериям, вероятность смерти мозга была оценена как высокая, при этом у 190 (12%; 95% ДИ 10,5–13,7%) пациентов развитие клиники смерти мозга было зафиксировано персоналом отделений реанимации, а 132 (8,3%) пациента не рассматривались как потенциальные DBD и были идентифицированы только при



Этапы и результаты внешнего аудита 26 донорских стационаров; DBD – donor after brain death, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

проведении аудита. В 991 (62,4%) наблюдении летальный исход наступил в результате остановки кровообращения без предшествовавшего этому развития клинической картины смерти мозга. Содержание 275 (17,3%) историй болезни было признано неинформативным: формальная, порой просто неправильная оценка нарушения сознания пациентов по шкале комы Глазго, противоречивые записи разных специалистов относительно оценки неврологического статуса больного.

Из 190 потенциальных DBD, идентифицированных в отделениях реанимации, диагностика смерти мозга была завершена в 163 случаях. Потери доноров в ходе выполнения протокола установления диагноза смерти мозга человека и проведения кондиционирования составили 27 пациентов (в 6 случаях по причине невозможности выполнения теста апноэтической оксигенации, в 21 – в результате остановки сердечной деятельности).

III этап показал, что актуальными DBD после оформления всех правовых и медицинских разрешений стали 156 доноров (2 – административных, 4 – родственных и 1 – судебно-медицинский отказы). В ходе операции по эксплантации в 7 случаях от изъятия донорских органов отказались в связи с интраоперационными находками. Таким образом, число эффективных доноров составило 149 умерших пациентов, от которых получено 375 донорских органов.

Индекс DCR (процент актуальных доноров от всех идентифицированных в ходе аудита потенциальных доноров) равен 48,5%.

Если экстраполировать потери на 132 неидентифицированных потенциальных донора (41%; 95% ДИ 35,8–46,4%), оказывается, что дополнительно можно было получить 90–95 актуальных доноров, или 225–230 донорских органов.

Обсуждение

В настоящее время смерть мозга в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию, юридически признана эквивалентной смерти человека.

В нашем исследовании в ходе аудита из 1588 возможных DBD в 322 (20,3%) случаях определена высокая вероятность смерти мозга, что позволило бы рассматривать этих пациентов как потенциальных DBD.

В России отсутствуют данные по эпидемиологии смерти мозга, что объясняется по крайней мере двумя причинами: проведение диагностики смерти мозга осуществляется исключительно в донорских стационарах; в русскоязычной версии МКБ-10, в отличие от англоязычной (ICD-10), отсутствует кодировка смерти головного мозга (G93.82).

В целом можно отметить, что полученные нами результаты коррелируют с зарубежными данными, где частота этого состояния колеблется от 0,7 до 15% от всех умерших в стационарах. Так, в Уругвае доля случаев смерти мозга в структуре общей госпитальной смертности составляет 1–4%, а в структуре смертности в отделениях интенсивной терапии возрастает до 10% [4]. Исследование “Eticus”, посвященное проблеме “end-of-life” пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии в 37 европейских странах, показало: уровень смерти мозга значительно выше в странах Южной Европы по сравнению с Северной (12,4 против 3,2%) [11]. В ходе реализации проекта DOPKI (Improving the Knowledge and Practices in Organ Donation) в период с 2006 по 2009 г. выявлено, что в странах участников проекта у 15% от всех умерших пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии

отмечалась клиническая картина смерти мозга [12]. По данным обзора L. Roels и соавт., из 52 383 пациентов, умерших в 605 отделениях реанимации 227 госпиталей 6 стран Европы, в среднем 25% могли стать потенциальными DBD [13]. В Испании клинические состояния, соответствующие смерти мозга, наблюдаются в 8% случаев в отделениях интенсивной терапии госпиталей без нейрохирургических отделений и до 30% случаев в нейрохирургических реанимациях [10, 14, 15]. В США частота развития смерти мозга после проведения сердечно-легочной реанимации составляет 12,6% [16], при цереброваскулярных заболеваниях у взрослых варьирует в диапазоне от 3 до 22% [17], а у детей в педиатрических отделениях интенсивной терапии фиксируется в 20,7% случаев [18]. В Ирландии по данным аудита 2009–2010 гг. у 7,6–9,6% всех умерших в отделениях интенсивной терапии отмечалась клиника смерти ствола головного мозга [19].

Вероятность развития клиники смерти мозга резко возрастает среди пациентов с первичным и вторичным поражением головного мозга. В северо-восточном донорском регионе Германии (2002–2005 гг.) в 64% случаев смерти от первичного или вторичного повреждения головного мозга умершие были определены как потенциальные DBD [20], в Италии аналогичный показатель составил 41,8% [21].

Нигде в мире потенциал посмертного донорства не реализован в полном объеме. По данным аудита 284 больниц Великобритании, у 30% умерших с клиникой смерти мозга диагностика этого состояния не проводилась [22]. Изучение донорского потенциала в 6 европейских странах показало, что в среднем 24,8% потенциальных доноров не было идентифицировано [13]. В США 16% потенциальных доноров не были идентифицированы или не было обращений к близким родственникам [23]. По данным национального реестра Италии DACL (Death with Acute Cerebral Lesions) за 2007–2008 гг., число деклараций смерти мозга оказалось ниже расчетного показателя на 43%, то есть в среднем в Италии не идентифицируется 1000 потенциальных DBD [24]. В австралийском штате Виктория, согласно сведениям комитета по правовым и социальным вопросам, не идентифицируется 20% потенциальных доноров [25].

Похожая ситуация просматривается и в нашем исследовании. Так, 275 историй болезни возможных DBD были признаны неинформативными (17,5% от всех возможных DBD). Число случаев идентификации в отделениях реанимации клинической картины, соответствующей смерти мозга, составило только 190 (12% от числа возможных DBD), а число пропущенных случаев – 132 (8,3%). Таким образом, 41% потенциальных доноров не был идентифицирован.

По мнению С.Ф. Багненко и соавт., основной причиной несоответствия числа возможных, потенциальных и эффективных доноров органов стало увеличение эффективности оказания нейрохирургической помощи на фоне высокого уровня внутригоспитальной летальности пациентов вследствие тяжелых сосудистых заболеваний головного мозга вне отделений реанимации [6]. Действительно, в Российской Федерации и других странах с развитой трансплантологической службой наблюдается тенденция к уменьшению доли черепно-мозговой травмы в структуре причин донорской смертности. В первую очередь это объясняется результатами планомерной работы по снижению числа дорожно-транспортных происшествий и повышению активной и пассивной безопасности автомобилей, а также несомненным прогрессом в лечении больных с черепно-мозговой травмой. Рост сосудистых заболеваний в структуре донорской смертности привел к увеличению верхней возрастной границы среди посмертных доноров [26–29].

Однако большинство исследователей не рассматривают эти явления как факторы, определяющие дефицит донорских органов. По мнению R.N. Garrison и соавт., в 20% случаев причиной выступает нежелание персонала поддерживать процесс посмертного донорства, а сам процесс, в свою очередь, не стимулируется системой [2]. F. Procaccio и соавт. считают, что большое количество врачей сомневаются в правомерности диагноза смерти мозга, и это приводит к практике избегания декларирования смерти мозга на основании собственных суждений о диагнозе и о пригодности пациента к донорству, исходя из его возраста и клинического состояния. Нередко именно эти факторы, в отсутствие консультации с экспертами по донорству, становятся ведущими. К этому следует добавить ошибки в кондиционировании потенциальных доноров, невозможность проведения тестов ночью и в выходные [24]. Нередко также встречаются неполные записи уровня сознания и других неврологических признаков. Не все врачи имеют четкие представления о мозговом танатогенезе и часто не рассматривают возрастных пациентов как потенциальных доноров [30], что мы и наблюдали в нашем исследовании.

На процесс донорства влияют и знание законодательства в этой сфере, и общая культура персонала. Только в 7 европейских государствах

законодательно установлено, что при наличии клинических признаков смерти мозга смерть пациента должна быть констатирована по неврологическим критериям независимо от того, рассматривался ли умерший как потенциальный донор или нет. В действительности же процедура диагностики смерти мозга применяется редко, если у пациента выявляются противопоказания к донорству или еще до констатации смерти мозга известен факт отказа от донорства со стороны самого пациента или его близких родственников. Это приводит к тому, что число случаев смерти мозга недооценивается из-за неверного суждения неподготовленного медицинского персонала, личного предубеждения в отношении донорства, отсутствия веры в смерть мозга у врачей реанимации [29, 31].

В ходе нашего аудита индекс конверсии доноров DCR составил 48,5%. Несмотря на то что этот показатель все чаще используется в современной литературе, он редко определяется в деталях [32, 33]. Так, в США уровень этого показателя значительно варьирует даже среди крупнейших больниц (от 10 до 70%). Подобная ситуация наблюдается и в европейских странах, которые проводят медицинский анализ смертности в отделениях интенсивной терапии. В настоящее время рассчитать индекс DCR для конкретного лечебного учреждения невозможно, главным образом потому, что нет стандартизированного определения потенциального донора. В одних работах за «точку отсчета» принимается пациент с диагностированной смертью мозга или ствола головного мозга, в других – пациент с серьезными повреждениями головного мозга, но без полной диагностики смерти мозга. Соответственно, критерии могут варьироваться от уровня «наличие 3 баллов по шкале комы Глазго + ИВЛ» до «наличие 3 баллов по шкале комы Глазго + отсутствие одного или более стволовых рефлексов». В некоторых исследованиях подразумевается, что потенциальный или возможный донор не должен иметь медицинских противопоказаний к донорству, в других это явно не указывается [7]. И хотя абсолютных противопоказаний к донорству органов очень мало, медицинские противопоказания становятся частой причиной отказа от донорства, при этом такое решение неверно в 11% случаев [10]. Пригодность пациента к донорству органов определяется факторами не только донора, но и реципиента. В этой связи основная роль врачей интенсивной терапии заключается в идентификации потенциального донора и проведении кондиционирования. А принятие решения относительно медицинских показаний или противопоказаний к донорству органов следует оставить координатору органного донорства или команде трансплантологов [31].

Данные оценки донорского потенциала, содержащиеся в литературе, иногда затруднительно сопоставить из-за различий в терминологии и/или методологии. Они сильно варьируются в зависимости от уровня проведения исследования: одноцентровое, многоцентровое, национальное или международное [33, 34]. Разработка единых стандартов могла бы гарантировать сравнимость результатов исследований, что позволило бы изучить факторы, воздействующие на предполагаемый донорский потенциал, выявить точки отсчета и внедрить лучшие методы оценки.

Традиционно сравнение уровня донорства между странами проводится по такому показателю, как количество эффективных доноров на миллион населения (PMP – per million population). Однако этот достаточно точный индикатор донорской активности не подходит для оценки эффективности системы донорства в целом. Поскольку концепция PMP основана на переписи живых, а не умерших, она не отражает потенциальный донорский пул. R.S. Luskin и F.L. Delmonico предложили проводить оценку числа потенциальных доноров на основе анализа медицинской документации умерших, исключая из него пациентов с абсолютными противопоказаниями к органному донорству [35].

Значительное развитие трансплантации в Испании стало возможным благодаря скоординированным усилиям многочисленных специалистов и ключевой роли координаторов органного донорства. В 1998 г. Испанская национальная организация по трансплантации (ONT) способствовала созданию программы для внешнего аудита больниц QAPDD, нацеленной на донорство именно после смерти мозга. Исследования, проведенные в Испании, показали: внешний аудит позволяет выявить все факторы, приводящие к потере потенциальных доноров, благодаря чему число эффективных доноров увеличивается на 21,6% [10].

Использовав в нашем исследовании методологию испанских коллег, мы установили, что в российских донорских стационарах не был идентифицирован 41% потенциальных доноров. На основании информации, полученной в ходе аудита историй болезни в отделениях интенсивной терапии, можно сделать реалистичные выводы относительно существующей системы донорства органов, выявить возможные дефекты процесса

идентификации потенциальных доноров, повысить эффективность донорского процесса и улучшить систему в целом [4].

Заключение

Когда возникают клинические подозрения на смерть мозга, важно, чтобы все такие пациенты прошли диагностику смерти мозга и диагноз был подтвержден либо отвергнут. Идентификация потенциального донора в отделениях интенсивной терапии и реанимации – первый и решающий шаг всего процесса посмертного донорства, поскольку, если потенциальные доноры не идентифицированы, процесс просто не может быть запущен. Это важно не только для трансплантологии, но и в плане прекращения бессмысленного лечения пациента как будто он жив («террор гуманности»), в то время когда он мертв. Констатация смерти мозга как у потенциального донора, так и у пациентов, имеющих противопоказание к донорству, способствовала бы уверенности в обществе и семьях умерших в соблюдении «правила (закона) посмертного донора» (dead-donor rule) и в том, что перед смертью все пациенты равны, независимо от того, являются они потенциальными донорами или нет [21].

Процесс посмертного донорства включает в себя идентификацию возможного донора, его оценку, кондиционирование донора, решение юридических вопросов, эксплантацию и распределение, транспортировку. Для этого необходимо привлечь большое количество специалистов различного профиля, порой находящихся в разных географических точках, что усугубляет все слабые стороны процесса. Потенциальный донор и донорский орган могут быть потеряны на любом из названных этапов. Более того, процесс посмертного донорства должен постоянно оцениваться с целью решения вопросов эффективности и выявления областей, которые нуждаются в улучшении. В силу этого донорский процесс не должен быть отдан на откуп импровизации. Каждому специалисту должна быть обозначена конкретная роль и вменены четкие обязанности.

Системный подход дает уникальную возможность определить критерии оценки, выявить лучшие практические наработки, адаптировать их к местным реалиям и постепенно улучшить показатели органного донорства. Разработка стандартов процесса посмертного донорства гарантирует сравнимость между медицинскими организациями, что позволит исследовать факторы, воздействующие на предполагаемый донорский потенциал, определить точки отсчета и внедрить наиболее действенные методы оценки. Эффективности процесса можно добиться только путем создания в больнице специально подготовленного штата сотрудников, ответственных за донорство.

По нашему мнению, первоочередными являются следующие задачи:

- выработать универсальный подход к процессу посмертного органного донорства;
- создать общий инструмент для оценки потенциала посмертного донорства, используя существующие методики и определяя области для усовершенствования донорского процесса;
- подготовить общий сценарий и определить отправную (триггерную) точку, когда можно будет предпринять предполагаемую идентификацию возможного посмертного донора;
- разработать инструмент, который может быть применим в каждом городе, больнице независимо от ее уровня и опыта в посмертном донорстве.

Выводы

- Среди пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с тяжелыми первичными и вторичными поражениями головного мозга, умерших в отделениях реанимации и находившихся на ИВЛ до момента констатации смерти не менее 12 часов, клиника смерти мозга развивается в 20,3% (95% ДИ: 18,4–22,4%) случаев.
- Частота идентификации потенциальных доноров с клиникой смерти головного мозга в донорских стационарах составляет 12% (95% ДИ: 10,5–13,7%) от умерших с тяжелыми первичными и вторичными поражениями головного мозга.
- Внешний аудит, проведенный в 26 донорских стационарах, показал, что 41% (95% ДИ: 35,8–46,4%) потенциальных доноров со смертью головного мозга не идентифицируется.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Abouna GM. Organ shortage crisis: problems and possible solutions. Transplant Proc. 2008;40(1):34–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.11.067.
2. Garrison RN, Bentley FR, Raque GH, Polk HC Jr, Sladek LC, Evanisko MJ, Lucas BA. There is an answer to the shortage of organ donors. Surg Gynecol Obstet. 1991;173(5):391–6.
3. Murphy PG, Smith M. Towards a framework for organ donation in the UK. Br J Anaesth. 2012;108 Suppl 1:i56–67. doi: 10.1093/bja/aer402.
4. Mizraji R, Pérez S, Alvarez I. Brain death: epidemiology and quality control of solid organ donor generation. Transplant Proc. 2004;36(6):1641–4. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.06.066.
5. Филипцев ПЯ, Романовский ЮЯ, Ахметшин РБ. Анализ донорского потенциала отделения общей реанимации: проблемы и перспективы его использования. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009;11(4):86–91. doi: 10.15825/1995-1191-2009-4-86-91. [Filiptsev PY, Romanovsky YY, Akhmetshin RB. [Analysis of donor potential of general intensive care unit: the problems and perspectives of its use]. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2009;11(4):86–91. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2009-4-86-91.]
6. Багненко СФ, Полушин ЮС, Мойсюк ЯГ, Резник АО, Логинов ИВ, Погребниченко ИВ, Резник ОН. Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления. Трансплантология. 2011;(2–3):10–22. doi: 10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-10-22. [Bagnenko SF, Polushin YS, Moisyuk YG, Reznik AO, Loginov IV, Pogrebnichenko IV, Reznik ON. [Analysis of reasons for organ donor shortage and the main directions of its overcoming]. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation. 2011;(2–3):10–22. Russian. doi: 10.23873/2074-0506-2011-0-2-3-10-22.]
7. Domínguez-Gil B, Delmonico FL, Shaheen FA, Matesanz R, O'Connor K, Minina M, Muller E, Young K, Manyalich M, Chapman J, Kirste G, Al-Mousawi M, Coene L, García VD, Gautier S, Hasegawa T, Jha V, Kwek TK, Chen ZK, Loty B, Costa AN, Nathan HM, Ploeg R, Reznik O, Rosendale JD, Tibell A, Tsoulfas G, Vathsala A, Noël L. The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. Transpl Int. 2011;24(4):373–8. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01243.x.
8. Israni AK, Zaun D, Rosendale JD, Schaffhausen C, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Deceased Organ Donation. Am J Transplant. 2019;19 Suppl 2:485–516. doi: 10.1111/ajt.15280.
9. Rao PS, Ojo A. The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD –fundamentals for the practicing nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(11):1827–31. doi: 10.2215/CJN.02270409.
10. de la Rosa G, Domínguez-Gil B, Matesanz R, Ramón S, Alonso-Álvarez J, Araiz J, Choperena G, Cortés JL, Daga D, Elizalde J, Escudero D, Escudero E, Fernández-Renedo C, Frutos MA, Galán J, Getino MA, Guerrero F, Lara M, López-Sánchez L, Macías S, Martínez-Guillén J, Masnou N, Pedraza S, Pont T, Sánchez-Rodríguez A. Continuously evaluating performance in deceased donation: the Spanish quality assurance program. Am J Transplant. 2012;12(9):2507–13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04138.x.
11. Sprung CL, Cohen SL, Sjokvist P, Baras M, Bulow HH, Hovilehto S, Ledoux D, Lippert A, Maia P, Phelan D, Schobersberger W, Wennberg E, Woodcock T; Ethicus Study Group. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study. JAMA. 2003;290(6):790–7. doi: 10.1001/jama.290.6.790.
12. Dopki project. Guide of recommendations for Quality Assurance Programmesin the Deceased Donation Process [Internet]. 79 p. Accessed 28 July 2009. Available from: http://www.ont.es/publicaciones/Documents/DOPKI%20GUIA.pdf.
13. Roels L, Smits J, Cohen B. Potential for deceased donation not optimally exploited: donor action data from six countries. Transplantation. 2012;94(11):1167–71. doi: 10.1097/TP.0b013e31826dde40.
14. Escudero D, Valentín MO, Escalante JL, Sanmartín A, Perez-Basterrechea M, de Gea J, Martín M, Velasco J, Pont T, Masnou N, de la Calle B, Marcelo B, Lebrón M, Pérez JM, Burgos M, Gimeno R, Kot P, Yus S, Sancho I, Zabalegui A, Arroyo M, Miñambres E, Elizalde J, Montejo JC, Domínguez-Gil B, Matesanz R. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. Anaesthesia. 2015;70(10):1130–9. doi: 10.1111/anae.13065.
15. Bodí MA, Pont T, Sandiumenge A, Oliver E, Gener J, Badía M, Mestre J, Muñoz E, Esquirol X, Llauradó M, Twose J, Quintana S. Brain death organ donation potential and life support therapy limitation in neurocritical patients. Med Intensiva. 2015;39(6):337–44. doi: 10.1016/j.medin.2014.07.010.
16. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW, Cariou A, Dragancea I, Taccone FS, Antonelli M. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2016;42(11):1661–71. doi: 10.1007/s00134-016-4549-3.
17. Khatri R, Vellipuram AR, Maud A, Afzal MF, Qureshi MA, Qureshi IA, Piriyawat P, Cruz-Flores S, Rodriguez GJ. Frequency of brain death in acute cerebrovascular disease related mortality. Stroke. 2018;49 Suppl 1:ATP166. doi: 10.1161/str.49.suppl_1.TP166.
18. Kirschen MP, Francoeur C, Murphy M, Traynor D, Zhang B, Mensinger JL, Ichord R, Topjian A, Berg RA, Nishisaki A, Morrison W. Epidemiology of Brain Death in Pediatric Intensive Care Units in the United States. JAMA Pediatr. 2019;173(5):469–76. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0249.
19. Hegarty M, O'Neill W, Colreavy F, Dwyer R, Cunningham P, Hanlon M. Potential organ donor audit in Ireland. Ir Med J. 2010;103(10):294–6.
20. Wesslau C, Grosse K, Krüger R, Kücük O, Mauer D, Nitschke FP, Norba D, Manecke A, Polster F, Gabel D. How large is the organ donor potential in Germany? Results of an analysis of data collected on deceased with primary and secondary brain damage in intensive care unit from 2002 to 2005. Transpl Int. 2007;20(2):147–55. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00413.x.
21. Procaccio F, Ricci A, Ghirardini A, Masiero L, Caprio M, Troni A, Caggiano M, Nanni Costa A. Deaths with acute cerebral lesions in ICU: does the number of potential organ donors depend on predictable factors? Minerva Anestesiol. 2015;81(6):636–44.
22. Barber K, Falvey S, Hamilton C, Collett D, Rudge C. Potential for organ donation in the United Kingdom: audit of intensive care records. BMJ. 2006;332(7550):1124–7. doi: 10.1136/bmj.38804.658183.55.
23. Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, Luskin R, Weber P, Eakin M, Schkade L, Hunsicker L. Estimating the number of potential organ donors in the United States. N Engl J Med. 2003;349(7):667–74. doi: 10.1056/NEJMsa021271.
24. Procaccio F, Rizzato L, Ricci A, Venettoni S, Nanni Costa A. Do "silent" brain deaths affect potential organ donation? Transplant Proc. 2010;42(6):2190–1. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.042.
25. Opdam H. Organ and Tissue Donation in Victoria. Presentation to the Legal and Social Issues Standing Committee 2011 [Internet]. Available from: https://www.parliament.vic.gov.au/images/stories/committees/SCLSI/Slides_8_Sep_2011/Vic_Parl_Inquiry_Opdam_8-9-2011.pdf.
26. Виноградов ВЛ, Хубутия МШ, Губарев КК, Дулуб ВГ, Захлевный АИ, Светлакова ДС, Восканян СЭ, Самойлов АС. Характеристика посмертных органных доноров в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и донорских стационарах ФМБА России (2008–2017 гг.). Трансплантология. 2018;10(3):185–96. doi: 10.23873/2074-0506-2018-10-3-185-196. [Vinogradov VL, Khubutiya MS, Gubarev KK, Dulub VG, Zakhlevnyy AI, Svetlakova DS, Voskanyan SE, Samoylov AS. [Characteristics of postmortem organ donors in N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine and the donor hospitals of FMBA of Russia (2008–2017)]. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation. 2018;10(3):185–96. Russian. doi: 10.23873/2074-0506-2018-10-3-185-196.]
27. Tong YF, Koo J, Cheng B. Review of organ donation in Hong Kong: 1996–2009. Hong Kong Journal of Nephrology. 2010;12(2):62–73. doi: 10.1016/S1561-5413(10)60014-2.
28. Memoria actividad de donación 2016. Organización Nacional deTrasplantes [Internet]. Available from: http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Donaci%C3%B3n%202016.pdf.
29. Weiss JH, Keel I, Immer FF, Wiegand J, Haberthür C; Comité National du Don d'Organes (CNDO). Swiss Monitoring of Potential Organ Donors (SwissPOD): a prospective 12-month

cohort study of all adult ICU deaths in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2014;144:w14045. doi: 10.4414/smw.2014.14045.
30. Cloutier R, Baran D, Morin JE, Dandavino R, Marleau D, Naud A, Gagnon R, Billard M. Brain death diagnoses and evaluation of the number of potential organ donors in Quebec hospitals. Can J Anaesth. 2006;53(7):716–21. doi: 10.1007/BF03021631.
31. Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7th edition, 2016. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care [Internet]. Available from: https://www.edqm.eu/en/news/new-release-7th-edition-guide-quality-and-safety-organs-transplantation.
32. Israni AK, Zaun D, Rosendale JD, Schaffhausen C, Snyder JJ, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Deceased Organ Donation. Am J Transplant. 2018;18 Suppl 1:434–63. doi: 10.1111/ajt.14563.
33. Alban RF, Gibbons BL, Bershad VL. Improving Donor Conversion Rates at a Level One Trauma Center: Impact of Best Practice Guidelines. Cureus. 2016;8(11):e891. doi: 10.7759/cureus.891.
34. Jansen NE, Haase-Kromwijk BJ, van Leiden HA, Weimar W, Hoitsma AJ. A plea for uniform European definitions for organ donor potential and family refusal rates. Transpl Int. 2009;22(11):1064–72. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00930.x.
35. Luskin RS, Delmonico FL. Assessing organ donation from the dead should not be done by reporting a census of the living. Am J Transplant. 2003;3(10):1185–7. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00241.x.

The donor potential of twenty six donor bases in the Russian Federation: external audit (a pilot project)

V.L. Vinogradov[1] • K.K. Gubarev[1] • A.I. Zakhlevnyy[1] • D.S. Svetlakova[1]

Rationale: The imbalance between the need for donor organs and their current availability is a growing problem for all countries. An assessment of potential donor numbers is considered to be an important step towards better understanding of the problem as a whole at the national scale. This would help to build up a concept of a successful strategy to resolve this inequity. **Aim:** To analyze the use of external audit of the efficacy of identification of potential organ donors with confirmed brain death. **Materials and methods:** As a part of a pilot project aimed to increase the efficacy of donor bases of the Russian Federal Medical Biological Agency (FMBA), we retrospectively analyzed 5932 medical files of patients who died from 2014 to 2018 in the departments of resuscitation and intensive care units of 26 medical establishments serving as a donor bases in Moscow, Orenburg, Saratov, Abakan, Stavropol and FMBA of Russia. The probability of brain death was assessed with a special QAPDD (Quality Assurance Program in the Deceased Donation Process) technique focused on organ donation after brain death which is used for external audit in Spanish hospitals. **Results:** Clinical manifestation of brain death were identified in 20.3% (95% confidence interval (CI) 18.4–22.4) of the patients aged 18 to 65 years with severe primary and secondary brain injury who died in the departments of resuscitation and had been maintained on mechanical ventilation at least 12 hours until their death was confirmed. The rate of potential donor identification with clinical manifestations of brain death in the donating in-patient departments was 12% (95% CI 10.5–13.7) of those who died with severe primary and secondary brain injury. The external audit performed in 26 donating in-patient departments, has shown that 41% (95% CI 35.8–46.4) of potential donors with brain death were not identified. **Conclusion:** With the use of the QAPDD technique in our study, we found that 41% of potential donors were not identified in the Russian in-patient clinics participating in organ donation. Based on the information obtained during the audit of medical files in intensive care units, we can make realistic conclusions on the current system of organ donation, identify potential pitfalls in the identification procedures of potential donors, increase the efficacy of donation process, and to improve the system as a whole. The process could become effective only through the activities of specially trained donor hospital transplant coordinators.

Key words: organ donation, brain death, identification of a potential donor, external audit

For citation: Vinogradov VL, Gubarev KK, Zakhlevnyy AI, Svetlakova DS. The donor potential of twenty six donor bases in the Russian Federation: external audit (a pilot project). Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(3):153–61. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-024.

Received 6 May 2020; revised 19 May 2020; accepted 25 May 2020; published online 5 June 2020

Victor L. Vinogradov – MD, PhD, Anesthesiologist, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues; Professor, Department of Anesthesiology and Critical and Intensive Care, Institute of Postgraduate Professional Education[1]
✉ 23 Marshala Novikova ul., Moscow, 123098, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 384 77 09. E-mail: vlvinogradov@gmail.com

Konstantin K. Gubarev – MD, PhD, Head of the Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues[1]

Artur I. Zakhlevnyy – MD, Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues[1]

Daria S. Svetlakova – MD, Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues[1]

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interests related to the publication.

Authors' contributions

All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

[1] State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center; 23 Marshala Novikova ul., Moscow, 123098, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (3): 162–170. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-031

Оригинальная статья

Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра

Готье С.В.[1, 2] • Монахов А.Р.[1, 2] • Цирульникова О.М.[2] • Латыпов Р.А.[1] • Джанбеков Т.А.[1] • Мещеряков С.В.[1] • Сёмаш К.О.[1] • Зубенко С.И.[1] • Хизроев Х.М.[1] • Чеклецова Е.В.[1]

Актуальность. Сплит-трансплантация печени – широко применяемый в мире метод, позволяющий увеличить пул донорских органов, в особенности для реципиентов детского возраста. Важными вопросами остаются селекция доноров, отдельные технические аспекты, а также отдаленные результаты сплит-трансплантации. **Цель –** анализ собственных клинических результатов сплит-трансплантации печени, принципов селекции посмертных доноров и особенностей хирургической техники. **Материал и методы.** С мая 2008 по декабрь 2019 г. было выполнено 32 разделения печени посмертного донора для трансплантации двум реципиентам (64 сплит-трансплантации печени). В 30 случаях печень разделяли на левую латеральную секцию и расширенную правую долю («классический» сплит), в двух случаях – на анатомическую левую и правую долю («полное разделение», англ. full split). В 22 случаях трансплантат разделяли *in situ*, в 10 – *ex situ*. **Результаты.** Для реципиентов левосторонних трансплантатов (левая латеральная секция и левая доля печени) одно-, трех- и пятилетняя выживаемость составила 80, 80 и 60% соответственно. Для реципиентов правосторонних трансплантатов (расширенная правая доля печени и правая доля печени) аналогичный показатель был равен 93,3, 89,4 и 89,4% соответственно (p = 0,167). К наиболее вероятным факторам риска летальности, согласно результатам однофакторного анализа, относятся ретрансплантация печени (p = 0,047) и масса тела пациента (p = 0,04). **Заключение.** При выполнении сплит-трансплантации целесообразно рассматривать доноров с высоким качеством паренхимы печени. Данная методика демонстрирует удовлетворительные результаты и может быть признана эффективной для оказания помощи пациентам с терминальными заболеваниями печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, сплит, педиатрическая трансплантация, донорство органов

Для цитирования: Готье СВ, Монахов АР, Цирульникова ОМ, Латыпов РА, Джанбеков ТА, Мещеряков СВ, Сёмаш КО, Зубенко СИ, Хизроев ХМ, Чеклецова ЕВ. Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):162–70. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-031.

Поступила 05.05.2020; доработана 15.06.2020; принята кпубликации 06.07.2020; опубликована онлайн 11.08.2020

Сплит-трансплантация печени подразумевает разделение печени посмертного донора для пересадки двум реципиентам [1]. Предпосылкой выполнения такого варианта трансплантации служит сегментарная анатомия печени, обусловливающая возможность получения фрагментов с автономным кровоснабжением, венозным оттоком и желчеотведением [2]. Глубокое понимание хирургической анатомии в сочетании с развитием резекционной хирургии и трансплантологии привело к успешным попыткам трансплантации разделенной печени в конце 80-х гг. XX в. Так, в 1988 г. R. Pichlmayer впервые выполнил разделение печени на препаровочном столике (*ex situ*) на левую латеральную секцию (по современной классификации [3]) и расширенную правую долю (I, IV–VIII сегменты). В этом же году H. Bismuth осуществил сплит-трансплантацию печени с разделением ее на две анатомические доли. Внедрение нового метода позволило увеличить пул донорских органов, а также расширило возможности для проведения трансплантации у педиатрической когорты реципиентов. Уже в начале 90-х гг. X. Rogiers и соавт. предложили разделять печень *in situ* на сохраненном кровообращении в организме донора с целью получения трансплантатов более высокого качества и минимизации кровопотери при реперфузии трансплантата [4].

Сегодня существует два основных способа сплит-трансплантации: первый заключается в разделении печени на левую латеральную секцию (ЛЛС) и расширенную правую долю (РПД), включающую I, IV–VIII сегменты; второй – в разделении печени по линии Rex – Cantlie на правую и левую анатомические доли. Первый способ в литературе принято называть «классическим» сплитом, второй – full-right-full-left split или просто full split («полное разделение»). Очевидно, что первый способ подразумевает трансплантацию ЛЛС печени ребенку с весом до 20 кг и взрослому либо

подростку. Второй способ позволяет выполнять трансплантацию фрагментов печени двум взрослым реципиентам либо детям старшего возраста / подросткам.

Важным хирургическим аспектом сплит-трансплантации представляется метод разделения печени: *in situ*, то есть на сохраняющемся кровообращении в организме донора со смертью мозга, или *ex situ*, то есть на препаровочном столике уже после холодовой перфузии печени консервирующим раствором. Основные преимущества первого метода – более точная идентификация сосудистых и билиарных структур в процессе разделения печени и уменьшение времени холодовой ишемии трансплантата. К преимуществам второго метода следует отнести значительное сокращение времени процедуры изъятия органов, что имеет особое значение при гемодинамической нестабильности посмертного донора, а также удобство разделения органа непосредственно в трансплантационном центре.

В нашей стране сплит-трансплантация печени с получением ЛЛС и РПД была впервые выполнена в 2008 г. группой хирургов под руководством С.В. Готье. В 2013 г. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России проведена сплит-трансплантация с разделением печени посмертного донора на анатомические доли и последующей пересадкой двум взрослым реципиентам.

В НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России более чем за 10 лет работы по программе сплит-трансплантации печени накоплен уникальный для России опыт применения данной методики. Анализ собственных клинических результатов сплит-трансплантации, обобщение принципов селекции посмертных доноров и особенностей хирургической техники послужили целью настоящей работы.

Материал и методы

С мая 2008 по декабрь 2019 г. в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России было выполнено 32 разделения печени посмертного донора для трансплантации двум реципиентам (всего 64 сплит-трансплантации печени). В 30 случаях печень разделяли на ЛЛС и РПД (I, IV–VIII сегменты печени), в двух случаях проводили разделение на долевые трансплантаты (II–IV и I, V–VIII сегменты соответственно). Количество сплит-трансплантаций в зависимости от года проведения операции представлено на рис. 1.

Готье Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор[1]; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0633-678X

Монахов Артем Рашидович – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2 (трансплантация печени)[1]; ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3537-6601
✉ 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1, Российская Федерация. Тел.: +7 (906) 078 16 21. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Цирульникова Ольга Мартеновна – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3965-5277

Латыпов Роберт Альбертович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 3[1]

Джанбеков Тимур Айдарбекович – канд. мед. наук, врач детский хирург хирургического отделения № 2[1]

Мещеряков Сергей Владимирович – врач-хирург хирургического отделения № 2[1]

Сёмаш Константин Олесьевич – врач-хирург хирургического отделения № 2[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5830-5235

Зубенко Степан Игоревич – врач-хирург хирургического отделения № 2[1]

Хизроев Хизри Магомедович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения № 2[1]

Чеклецова Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач-педиатр клинико-диагностического отделения[1]

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все медицинские вмешательства предусмотрены стандартными протоколами НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России.

Селекция посмертных доноров

На основании различных предлагаемых протоколов отбора потенциальных доноров в нашем центре был разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм оценки пригодности печени донора с констатированной смертью головного мозга для проведения сплит-трансплантации (рис. 2) [5]. Алгоритм включал в себя оценку базовых сведений о доноре, индекса массы тела, текущего статуса по данным лабораторных и инструментальных исследований, а также интраоперационную оценку печени.

Хирургическая техника

После принятия решения о проведении разделения печени по методике сплит выполняли диссекцию элементов печеночно-двенадцатиперстной связки для уточнения индивидуальной артериальной анатомии. При «классическом» сплитировании в варианте *in situ* после мобилизации левой доли печени циркулярно обходили левую печеночную вену, левую ветвь воротной вены и формировали модифицированное подвешивание на тесьме (англ. hanging maneuver), после чего переходили к разделению паренхимы биполярным пинцетом с клипированием / лигированием трубчатых структур. Использовали так называемый трансумбиликальный подход с пересечением коротких ветвей от синуса Rexi [6]. Соединительнотканную пластинку с желчными протоками рассекали ножницами без применения электроинструментов (гемостаз прошиванием) в конце разделения паренхимы с получением одного или двух устьев сегментарных протоков на раневой поверхности. Затем выполняли перфузию абдоминального комплекса через аорту (10 литров раствора НТК Кустодиол). Далее, после холодовой перфузии ЛЛС отделяли путем пересечения сосудов и упаковывали отдельно в стерильные пакеты. РПД мобилизовывали стандартным способом и также упаковывали в стерильные пакеты.

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 1, Российская Федерация

[2] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Рис. 1. Количество сплит-трансплантаций в зависимости от года проведения операции; ЛЛС – левая латеральная секция, РПД – расширенная правая доля

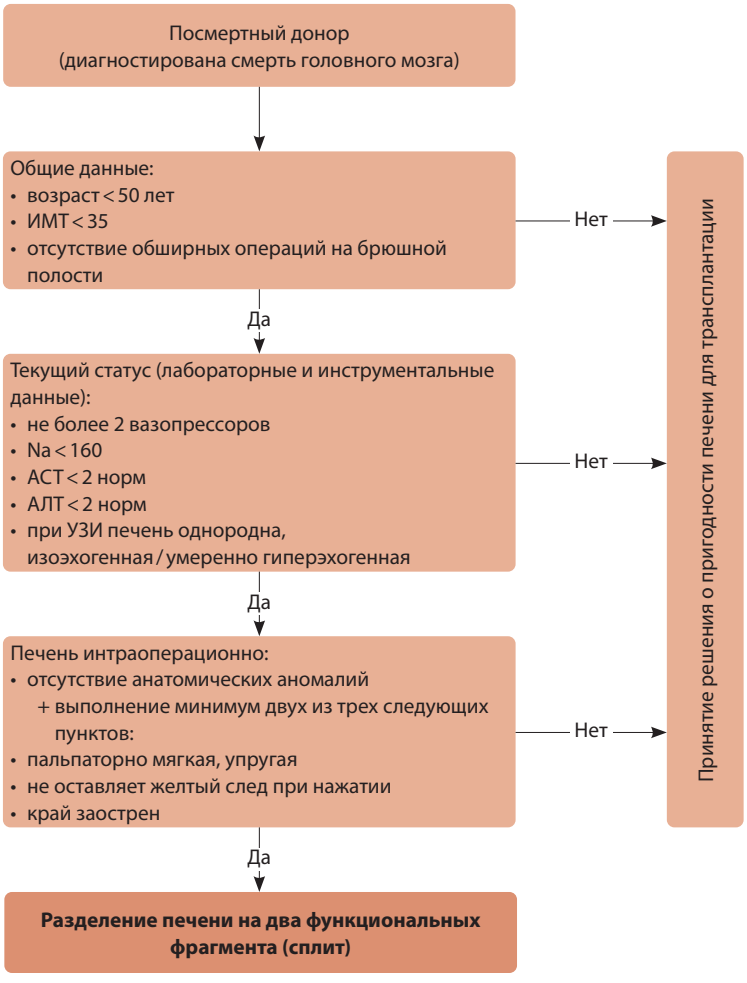


Рис. 2. Алгоритм оценки пригодности печени донора со смертью головного мозга для проведения сплит-трансплантации [5]; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, УЗИ – ультразвуковое исследование

В случае разделения *ex situ* вышеописанные этапы выполняли на препаровочном столике, паренхиму разделяли с помощью ультразвукового диссектора (Soering Sonoca 300, Германия, или CUSA Excel Integra, США), сосудистые структуры в процессе разделения клипировали или лигировали.

При проведении разделения печени по методике full split нижнюю полую вену оставляли в составе трансплантата правой доли, трансплантат левой доли включал в себя среднюю вену и был представлен II–IV сегментами печени (рис. 3).

Статистическая обработка данных

Демографические и клинические данные представлены как частота и доля в процентах для качественных переменных и как среднее значение и стандартное отклонение (M ± SD) для количественных переменных.

Оценка выживаемости проводилась с использованием метода Каплана – Мейера, для оценки статистической значимости различий в выживаемости применяли логарифмический ранговый критерий. Мультивариантная регрессия Кокса (модель пропорциональных рисков) была использована для определения характеристик, ассоциированных с летальностью в течение пяти лет после трансплантации печени. Для оценки риска положительного или отрицательного исхода применяли показатель отношения рисков (ОР) (англ. hazard ratio, HR) с указанием значения его 95% доверительного интервала (95% ДИ). При проверке гипотез различия признавали статистически значимыми при значении $p < 0{,}05$. Все расчеты

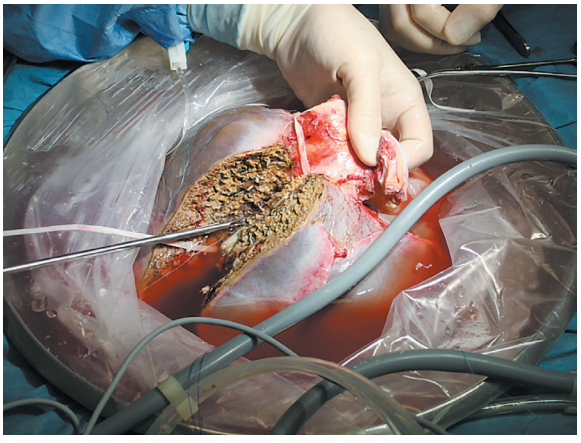


Рис. 3. Интраоперационное фото: разделение печени *ex situ* на анатомические левую и правую доли по линии Rex – Cantlie

Таблица 1. Характеристики доноров с констатированной смертью головного мозга, у которых было произведено изъятие разделенного трансплантата печени

Показатель	Значение
Возраст, годы (M ± SD)	33,6 ± 8,4
Пол, n (%)	
женский	8 (25)
мужской	24 (75)
ИМТ, кг/м² (M ± SD)	25,4 ± 3,1
Причина смерти головного мозга, n (%)	
ОНМК	15 (46,9)
ЧМТ	17 (53,1)
Количество суток в отделении реанимации (M ± SD)	3,6 ± 2,5
Вазопрессорная поддержка, n (%)	
один препарат	23 (71,9)
два препарата	5 (15,6)
не проводилась	4 (12,5)
Дозировка допамина (7/32), мкг/кг/мин (M ± SD)	5,9 ± 3,3
Дозировка норэпинефрина (26/32), мкг/кг/мин (M ± SD)	389,8 ± 366,7
Лабораторные показатели (M ± SD)	
Na, мкмоль/л	14,8 ± 7,7
общий билирубин, мкмоль/л	11,7 ± 7,9
АЛТ, ЕД/л	37,1 ± 24,7
АСТ, ЕД/л	46,8 ± 33,9
Эхогенность печени по УЗИ, n (%)	
нормальная	27 (84,4)
умеренно повышенная	5 (15,6)
Степень стеатоза, n (%)*	
< 5%	15 (46,9)
5–9%	6 (18,8)
10–19%	7 (21,9)
20–30%	1 (3,1)
Анатомический принцип разделения печени, n (%)	
ЛЛС/РПД	30 (93,8)
ЛД/ПД	2 (6,2)
Способ разделения печени, n (%)	
in situ	22 (68,8)
ex situ	10 (31,2)

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, ЛД – левая доля, ЛЛС – левая латеральная секция, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПД – правая доля, РПД – расширенная правая доля, ЧМТ – черепно-мозговая травма

* Степень стеатоза определялась ретроспективно

и анализ данных выполняли с применением пакета программ SPSS v.23 (IBM, США)

Результаты

Характеристики посмертных доноров, такие как возраст, пол, индекс массы тела, причина смерти, время нахождения в отделении реанимации, а также число вазопрессоров и их дозировка обобщены в табл. 1. Молодой средний возраст доноров (33,6 ± 8,4 года) и отсутствие избыточного веса служат следствием селекции доноров, описанной выше. В большинстве случаев (n = 23; 71,9%) применялся один препарат вазопрессорной поддержки (норэпинефрин или допамин). Эхогенность печени, по данным ультразвукового исследования, в большинстве случаев признана нормальной и ни в одном не была значительно повышена, что также следует из предложенного алгоритма селекции. Несмотря на то что экспресс-биопсия в данной серии наблюдений не проводилась, все доноры, за исключением одного, согласно ретроспективным данным морфологического исследования, имели минимальную степень стеатоза. Основным анатомическим принципом разделения был «классический» сплит (n = 30; 93,8%).

В табл. 2 и 3 суммированы периоперационные данные реципиентов левосторонних (ЛЛС и левая доля) и правосторонних (РПД и правая доля) фрагментов печени соответственно. Как видно из таблиц, реципиенты значительно отличаются друг от друга по антропометрическим, возрастным показателям, а также по характеру заболевания, приведшего к трансплантации. Тяжесть терминального заболевания печени по шкалам MELD/PELD (Model for End-stage Liver Disease – модель конечной стадии заболевания печени / Pediatric model for End-stage Liver Disease – педиатрическая модель конечной стадии заболевания печени) оказалась сопоставима. При этом наиболее часто наблюдались билиарные осложнения (15,6 и 12,5% соответственно). Среди реципиентов левосторонних и правосторонних графтов было проведено по две (6,3%) симультанных трансплантации фрагмента печени и почки от одного донора. Обращает на себя внимание, что достаточно частым (n = 7; 21,9%) показанием к трансплантации сплит-ЛЛС были фатальные дисфункции печени, пересаженной от родственного донора, требующие проведения ретрансплантации.

Анализ возможных факторов, ассоциированных с пятилетней выживаемостью

На рис. 4 отображена кривая выживаемости Каплана – Мейера для реципиентов левосторонних (ЛЛС и левая доля) и правосторонних (РПД и правая доля) трансплантатов. Для реципиентов левосторонних трансплантатов одно-, трех и пятилетняя выживаемость составила 80, 80 и 60% соответственно, для реципиентов правосторонних трансплантатов – 93,3, 89,4 и 89,4% соответственно (выживаемость трансплантатов в представленных наблюдениях соответствовала

Таблица 2. Некоторые параметры реципиентов левосторонних (левая латеральная секция и левая доля) трансплантатов

Показатель	Значение
Возраст, месяцы (M ± SD)	35 ± 34,6
Пол, n (%)	
женский	18 (56,3)
мужской	14 (43,7)
Вес, кг (M ± SD)	11,3 ± 5,9
Шкала PELD, баллы (M ± SD)	17,6 ± 11,3
Диагноз, n (%)	
билиарная атрезия	12 (37,5)
дисфункция трансплантата печени	7 (21,9)
болезнь Байлера	3 (9,4)
синдром Кароли	3 (9,4)
АРПБП + ФХК	2 (6,3)
АИГ	1 (3,1)
дефицит альфа-1-антитрипсина	1 (3,1)
тирозинемия 1-го типа	1 (3,1)
синдром Алажиля	1 (3,1)
гистиоцитоз X	1 (3,1)
GRWR (M ± SD)	3,8 ± 1,6
Время холодовой ишемии, мин (M ± SD)	308,1 ± 139,4
Симультанная трансплантация почки, n (%)	2 (6,3)
Билиарные осложнения, n (%)	
желчный свищ/затек	5 (15,6)
билиарная стриктура	-
желчный свищ + билиарная стриктура	-
Выживаемость, %	
однолетняя	80
трехлетняя	80
пятилетняя	60

GRWR – graft-to-recipient weight ratio (отношение массы трансплантата к массе тела реципиента), PELD – Pediatric model for End-stage Liver Disease (педиатрическая модель конечной стадии заболевания печени), АИГ – аутоиммунный гепатит, АРПБП + ФХК – аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек в сочетании с фиброхолангиокистозом печени

выживаемости реципиентов). Статистически значимого различия в пятилетней выживаемости реципиентов вышеописанных групп не выявлено (p = 0,167).

Были проанализированы различные факторы со стороны как реципиента, так и донора, ассоциированные с летальностью в течение 5 лет после трансплантации (табл. 4). По результатам однофакторного анализа значимых предикторов со стороны донора не выявлено. В то же время значимыми оказались следующие факторы: ретрансплантация печени (p = 0,047) и масса тела пациента (p = 0,04). Однако при проведении мультивариантного анализа статистическая значимость влияния этих факторов не доказана. Подчеркнем: наибольшее значение ОР (2,42; 95% ДИ 0,61–9,6) из проанализированных параметров имела ретрансплантация.

Обсуждение

В настоящее время сплит-трансплантация печени представляет собой метод рутинной практики крупных трансплантационных центров, в особенности обладающих программой детской трансплантации печени. В мире данная методика наиболее широко распространена в Италии, где в 2015 г. принята национальная программа, согласно которой все без исключения трансплантаты, удовлетворяющие критериям, рассматриваются для сплит-трансплантации. Такие изменения в политике распределения донорских органов привели к существенному росту количества этих операций и значительному сокращению детского листа ожидания [7]. По данным регистра UNOS (United Network for Organ Sharing – Объединенная сеть распределения органов), в США ежегодно выполняется более 90 сплит-трансплантаций, при этом процент этих операций невысок, всего около 1,2% [8]. В Европе, по данным регистра Eurotransplant, число сплит-трансплантаций колеблется от 38 до 61 в год, что составляет около 3% от выполняемых трансплантаций печени от посмертного донора [9]. Во многих недавних исследованиях активно обсуждается проблема не в полной мере реализованного потенциала применения сплит-трансплантации [10, 11].

Говоря о хирургических аспектах сплит-трансплантации, следует отметить, что, как и в большинстве исследований, посвященных данной тематике, мы не обнаружили драматической разницы между вариантами разделения печени *ex situ* и *in situ*, отдавая предпочтение варианту *in situ*

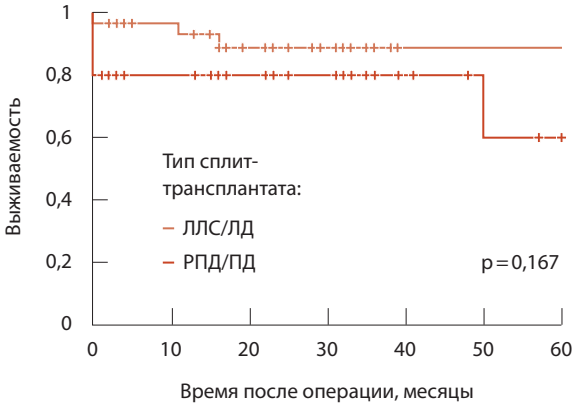


Рис. 4. Пятилетняя выживаемость реципиентов лево- и правосторонних трансплантатов; ЛД – левая доля, ЛЛС – левая латеральная секция, ПД – правая доля, РПД – расширенная правая доля

Таблица 3. Некоторые параметры реципиентов правосторонних (расширенная правая доля и правая доля) трансплантатов

Показатель	Значение
Возраст, месяцы (M ± SD)	278,2 ± 211,41
Пол, n (%)	
женский	16 (50)
мужской	16 (50)
Масса тела, кг (M ± SD)	49,2 ± 19,3
Шкалы MELD/PELD, баллы (M ± SD)	16,7 ± 10,4
Диагноз, n (%)	
АИГ	9 (28,1)
криптогенный цирроз	6 (18,8)
АРПБП + ФХК	2 (6,3)
гепатит С	2 (6,3)
болезнь Вильсона – Коновалова	2 (6,3)
гипероксалурия 1-го типа	2 (6,3)
ПСХ	2 (6,3)
болезнь Байлера	1 (3,1)
гепатит В	1 (3,1)
гепатит В + D	1 (3,1)
тирозинемия 1-го типа	1 (3,1)
токсический цирроз	1 (3,1)
муковисцидоз	1 (3,1)
мальформация Абернети	1 (3,1)
GRWR (M ± SD)	2,4 ± 1
Время холодовой ишемии, мин (M ± SD)	346,1 ± 130,8
Симультанная трансплантация почки, n (%)	2 (6,3)
Билиарные осложнения, n (%)	
желчный свищ/затек	2 (6,3)
билиарная стриктура	2 (6,3)
желчный свищ + билиарная стриктура	1 (3,1)
Выживаемость, %	
однолетняя	93,3
трехлетняя	89,4
пятилетняя	89,4

GRWR – graft-to-recipient weight ratio (отношение массы трансплантата к массе тела реципиента), MELD – Model for End-stage Liver Disease (модель конечной стадии заболевания печени), PELD – Pediatric model for End-stage Liver Disease (педиатрическая модель конечной стадии заболевания печени), АИГ – аутоиммунный гепатит, АРПБП + ФХК – аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек в сочетании с фиброхолангиокистозом печени, ПСХ – первичный склерозирующий холангит

[12]. Разделение *ex situ* применялось опционально, в условиях гемодинамической нестабильности донора, а также при изъятии донорского органа в регионах за пределами Москвы и Московской области.

Как видно из представленных результатов, в подавляющем большинстве случаев (30/32) разделение печени выполнялось по «классическому» паттерну. Однако два случая применения методики full split также заслуживают внимания. Во всех 4 наблюдениях реципиентами стали дети старшего возраста / подростки с массой тела от 25 до 40 кг. Следует отметить, что в условиях отсутствия детского посмертного донорства антропометрически данная категория больных наиболее «неудобная» для трансплантации печени от донора со смертью головного мозга, так как не позволяет сделать ни трансплантацию целой печени ввиду высокого риска синдрома избыточного по размерам трансплантата (англ. large-for-size syndrome), ни трансплантацию сплит-ЛЛС ввиду риска синдрома недостаточного по размерам трансплантата (англ. small-for-size syndrome). Таким образом, левую или правую анатомическую долю можно признать оптимальными графтами для указанных реципиентов. Применение долевых сплит-трансплантатов для взрослых реципиентов также представляется приемлемым, хотя данный вопрос по-прежнему относится к разряду дискуссионных [13, 14]. Кроме этого, актуальным вопросом остается технический аспект разделения на доли (full split). Так, например, нет однозначного мнения по поводу сохранения нижней полой вены в составе трансплантата левой или правой доли [15, 16].

Оценивая собственные результаты, мы, с одной стороны, не можем быть в полной мере ими удовлетворены. С другой стороны, следует отметить, что реципиенты сплит-трансплантатов ЛЛС представляют собой тяжелую и крайне уязвимую группу больных. Обычно эти реципиенты носят ургентный статус, относительно малое количество подобных операций пролонгирует срок ожидания трансплантата, что, в свою очередь, увеличивает риск декомпенсации цирроза к моменту трансплантации. Кроме того, весомую долю (n = 7; 21,9%) в педиатрической когорте имеют пациенты с дисфункцией трансплантата, то есть дети, нуждающиеся в ретрансплантации. Как известно, ретрансплантация несет в себе большое количество периоперационных рисков и имеет худшую выживаемость в сравнении с первичной операцией [17]. Вместе с тем, согласно данным недавнего ретроспективного сравнительного исследования, проведенного в нашем центре с применением метода псевдорандомизации (англ. propensity score matching) 1:1, не было выявлено значимых различий между группами родственных трансплантатов и сплит-трансплантатов по частоте осложнений и одно- и трехлетней выживаемости реципиентов [5]. Аналогичные результаты получены и в недавнем метаанализе, опубликованном европейскими авторами [18].

В более широком внедрении сплит-трансплантации печени и, как следствие, увеличении числа

Таблица 4. Анализ факторов, ассоциированных с пятилетней летальностью

Параметр	Летальный исход (n = 11)	Унивариантный анализ		Мультивариантный анализ	
		ОР (95% ДИ)	Значение *p*	ОР (95% ДИ)	Значение *p*
Факторы со стороны реципиента					
Возраст, месяцы (M ± SD)	54,5 ± 58,6	0,99 (0,98–1,01)	0,09		
Пол, n (%)		0,71 (0,21–2,44)	0,58		
женский	7 (63,6)				
мужской	4 (36,4)				
Масса тела, кг (M ± SD)	14 ± 9,6	0,95 (0,91–1)	0,04	0,96 (0,91–1)	0,07
Шкалы MELD/PELD, баллы (M ± SD)	18,5 ± 14,8	1,01 (0,96–1,07)	0,64		
GRWR (M ± SD)	3,9 ± 1,1	1,3 (0,96–1,87)	0,08		
Тип трансплантата, n (%)		0,65 (0,24–1,8)	0,4		
ЛЛС/ЛД	8 (72,3)	2,8 (0,74–10,53)	0,13		
РПД/ПД	3 (27,3)	0,39 (0,1–1,49)	0,17		
Время холодовой ишемии, мин (M ± SD)	387,4 ± 133,8	1 (0,99–1,01)	0,14		
Симультанная трансплантация почки, n (%)	-	-	-		
Ретрансплантация	3 (27,3)	3,98 (1,0–15,57)	0,047	2,42 (0,61–9,6)	0,21
Билиарные осложнения, n (%)	2 (18,2)	0,88 (0,28–2,8)	0,84		
Факторы со стороны донора					
Возраст, годы (M ± SD)	29 ± 5,8	0,92 (0,84–1,01)	0,91		
ИМТ, кг/м^2	24,9 ± 3,4	0,96 (0,78–1,18)	0,7		
Причина смерти головного мозга, n (%)		3,76 (0,81–17,5)	0,09		
ОНМК	2 (18,2)				
ЧМТ	9 (81,8)				
Количество суток в отделении реанимации (M ± SD)	4 ± 3,3	1,08 (0,87–1,32)	0,49		
Вазопрессорная поддержка, n (%)					
один препарат	10 (90,9)	3,95 (0,51–30,9)	0,19		
два препарата	1 (9,1)	0,6 (0,08–4,75)	0,63		
не проводилась	-	-	-		
Эхогенность печени по УЗИ, n (%)					
нормальная	10 (90,9)	2,51 (0,31–20,9)	0,38		
умеренно повышенная	1 (9,1)	0,36 (0,04–2,95)	0,34		
Степень стеатоза, n (%)*					
< 5%	4 (36,4)	0,46 (0,12–1,87)	0,28		
5–9%	3 (27,3)	1,88 (0,47–7,5)	0,37		
10–19%	3 (27,3)	1,63 (0,41–6,54)	0,49		
20–30%	-	-	-		
Способ разделения печени, n (%)					
in situ	7 (63,6)	0,87 (0,25–3,03)	0,82		
ex situ	4 (36,4)	1,15 (0,33–4,05)	0,82		

GRWR – graft-to-recipient weight ratio (отношение массы трансплантата к массе тела реципиента), MELD – Model for End-stage Liver Disease (модель конечной стадии заболевания печени), PELD – Pediatric model for End-stage Liver Disease (педиатрическая модель конечной стадии заболевания печени), ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ЛД – левая доля, ЛЛС – левая латеральная секция, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОР – отношение рисков, ПД – правая доля, РПД – расширенная правая доля, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЧМТ – черепно-мозговая травма

* Степень стеатоза определялась ретроспективно

операций мы видим путь дальнейшего развития и улучшения результатов, так как это позволит выполнять пересадку в оптимальные для реципиента сроки.

Сегодня в России важное значение приобретает межклиническая коллаборация в отношении программы сплит-трансплантации. Взаимодействие центров должно строиться на понимании необходимости развития данного направления и активной имплементации сплит-методики у доноров с высоким качеством трансплантата печени.

Выводы

Для реализации сплит-трансплантации целесообразно рассматривать молодых доноров с достоверно высоким качеством паренхимы печени. Разделение трупной печени на левый латеральный сектор и расширенную правую долю позволяет избежать осложнений, связанных с несоответствием размеров трансплантата и потребностей реципиента.

Методику сплит-трансплантации следует рекомендовать клиникам, имеющим большой опыт резекционной хирургии печени, в особенности имеющим программу трансплантации печени детям.

Сплит-трансплантация показывает удовлетворительные результаты и может быть признана эффективным методом помощи пациентам с терминальными заболеваниями печени.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

С.В. Готье – утверждение итогового варианта текста рукописи; А.Р. Монахов – дизайн исследования, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста; О.М. Цирульникова – дизайн исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Р.А. Латыпов – концепция и дизайн исследования, сбор материала; Т.А. Джанбеков – сбор материала, анализ и интерпретация результатов; С.В. Мещеряков – сбор материала, анализ и интерпретация результатов; К.О. Сёмаш – сбор материала, анализ и интерпретация результатов; С.И. Зубенко – концепция и дизайн исследования, сбор материала, интерпретация результатов; Х.М. Хизроев – сбор материала, анализ и интерпретация результатов; Е.В. Чеклецова – сбор материала, анализ и интерпретация результатов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, Döhler B, Zidek M, Schlitt HJ. Split liver transplantation: Current developments. World J Gastroenterol. 2018;24(47):5312–21. doi: 10.3748/wjg.v24.i47.5312.
2. Bismuth H. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. Ann Surg. 2013;257(3):383–6. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827f171f.
3. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(5):351–5. doi: 10.1007/s00534-005-0999-7.
4. Rogiers X. Split-Liver Transplantation. In: Oniscu GC, Forsythe JLR, Pomfret EA, eds. Transplantation Surgery. Springer Surgery Atlas Series. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2019. p. 355–65. doi: 10.1007/978-3-540-73796-4_15.
5. Латыпов РА. Сплит-трансплантация печени: дис. ... канд. мед. наук. М; 2019. 125 с. [Latypov RA. [Split liver transplantation]: thesis of the dissertation for the degree of the Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2019. 125 p. Russian.]
6. de Ville de Goyet J, di Francesco F, Sottani V, Grimaldi C, Tozzi AE, Monti L, Muiesan P. Splitting livers: Trans-hilar or trans-umbilical division? Technical aspects and comparative outcomes. Pediatr Transplant. 2015;19(5):517–26. doi: 10.1111/petr.12534.
7. Angelico R, Trapani S, Spada M, Colledan M, de Ville de Goyet J, Salizzoni M, De Carlis L, Andorno E, Gruttadauria S, Ettorre GM, Cescon M, Rossi G, Risaliti A, Tisone G, Tedeschi U, Vivarelli M, Agnes S, De Simone P, Lupo LG, Di Benedetto F, Santaniello W, Zamboni F, Mazzaferro V, Rossi M, Puoti F, Camagni S, Grimaldi C, Gringeri E, Rizzato L, Nanni Costa A, Cillo U. A national mandatory – split liver policy: A report from the Italian experience. Am J Transplant. 2019;19(7):2029–43. doi: 10.1111/ajt.15300.
8. Kwong A, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Noreen SM, Foutz J, Miller E, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Liver. Am J Transplant. 2020;20 Suppl s1:193–299. doi: 10.1111/ajt.15674.
9. Blok JJ, de Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP, Samuel U, van Hoek B, Hamming JF, Braat AE; Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee. The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. Transpl Int. 2018;31(6):610–9. doi: 10.1111/tri.13129.
10. Perito ER, Roll G, Dodge JL, Rhee S, Roberts JP. Split Liver Transplantation and Pediatric Waitlist Mortality in the United States: Potential for Improvement. Transplantation. 2019;103(3):552–7. doi: 10.1097/TP.0000000000002249.
11. Valentino PL, Emre S, Geliang G, Li L, Deng Y, Mulligan D, Rodriguez-Davalos MI. Frequency of whole-organ in lieu of split-liver transplantation over the last decade: Children experienced increased wait time and death. Am J Transplant. 2019;19(11):3114–23. doi: 10.1111/ajt.15481.
12. Reyes J, Gerber D, Mazariegos GV, Casavilla A, Sindhi R, Bueno J, Madariaga J, Fung JJ. Split-liver transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques. J Pediatr Surg. 2000;35(2):283–9; discussion 289–90. doi: 10.1016/s0022-3468(00)90026-5.
13. Herden U, Fischer L, Sterneck M, Grabhorn E, Nashan B. Long-term follow-up after full-split liver transplantation and its applicability in

the recent transplant era. Clin Transplant. 2018;32(3):e13205. doi: 10.1111/ctr.13205.
14. Camagni S, Colledan M. Full-Left Full-Right Split Liver Transplantation. In: Cillo U, De Carlis L, eds. Liver Transplantation and Hepatobiliary Surgery. Updates in Surgery. Cham: Springer Nature; 2020. p. 115–22. doi: 10.1007/978-3-030-19762-9_12.
15. Gundlach M, Broering D, Topp S, Sterneck M, Rogiers X. Split-cava technique: liver splitting for two adult recipients. Liver Transpl. 2000;6(6):703–6. doi: 10.1053/jlts.2000.18503.
16. Humar A, Khwaja K, Sielaff TD, Lake JR, Payne WD. Split-liver transplants for two adult recipients: technique of preservation of the vena cava with the right lobe graft. Liver Transpl. 2004;10(1):153–5. doi: 10.1002/lt.20019.
17. Bourdeaux C, Brunati A, Janssen M, de Magnée C, Otte JB, Sokal E, Reding R. Liver retransplantation in children. A 21-year single-center experience. Transpl Int. 2009;22(4):416–22. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00807.x.
18. Gavriilidis P, Azoulay D, Sutcliffe RP, Roberts KJ. Split versus living-related adult liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg. 2019;404(3):285–92. doi: 10.1007/s00423-019-01771-4.

Split liver transplantation: a single center experience

S.V. Gautier[1, 2] • A.R. Monakhov[1, 2] • O.M. Tsiroulnikova[2] • R.A. Latypov[1] • T.A. Dzhanbekov[1] • S.V. Mescheryakov[1] • K.O. Semash[1] • S.I. Zubenko[1] • Kh.M. Khizroev[1] • E.V. Chekletsova[1]

Background: Split liver transplantation is used worldwide and allows for an increase of donor organ pool, especially for pediatric recipients. Donor selection, some aspects of surgical techniques and long-term results remain to be important issues of split liver transplantation. **Aim:** To analyze our own clinical results of split liver transplantation, basic principles of deceased donor selection and specifics of surgical technique. **Materials and methods:** From May 2008 to December 2019, 32 cases of division of the deceased donor liver for transplantation to two recipients have been performed (64 split liver transplantations). Liver was divided into the left lateral section and the extended right lobe in 30 cases ("classical split"), and into the left lobe and right lobe in two cases ("full-split"). In 22 cases, the liver grafts were split *in situ* and in 10, *ex-situ*. **Results:** In the recipients of left-side transplants (left lateral section and whole left lobe), the one-, three-, and five-year survival rates were 80, 80, and 60%, respectively. In the right-sided transplant recipients (extended right lobe and right lobe), the one-, three-, and five-year survival rates were 93.3, 89.4, and 89.4%, respectively (p = 0.167). The most probable risk factors for mortality in the univariate analysis were liver retransplantation (p = 0.047) and patient's weight (p = 0.04). **Conclusion:** For split transplantation, it is advisable to consider donors with a high-quality liver. This technique demonstrates satisfactory results and can be viewed as effective for patients with terminal liver diseases.

Key words: liver transplantation, split, pediatric transplantation, organ donation

For citation: Gautier SV, Monakhov AR, Tsiroulnikova OM, Latypov RA, Dzhanbekov TA, Mescheryakov SV, Semash KO, Zubenko SI, Khizroev KhM, Chekletsova EV. Split liver transplantation: a single center experience. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(3):162–70. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-031.

Received 5 May 2020; revised 15 June 2020; accepted 6 July 2020; published online 11 August 2020

Sergey V. Gautier – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director[1]; Head of the Chair of Transplantology and Artificial Organs[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0633-678X

Artem R. Monakhov – MD, PhD, Head of Surgical Department No. 2 (Liver Transplantation)[1]; Assistant, Chair of Transplantology and Artificial Organs[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3537-6601
✉ 1 Shchukinskaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel.: +7 (906) 078 16 21.
E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Olga M. Tsiroulnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Transplantology and Artificial Organs[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3965-5277

Robert A. Latypov – MD, PhD, Surgeon, Surgical Department No. 3[1]

Timur A. Dzhanbekov – MD, PhD, Pediatric Surgeon, Surgical Department No. 2[1]

Sergey V. Mescheryakov – Surgeon, Surgical Department No. 2[1]

Konstantin O. Semash – Surgeon, Surgical Department No. 2[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5830-5235

Stepan I. Zubenko – Surgeon, Surgical Department No. 2[1]

Khizry M. Khizroev – MD, PhD, Senior Research Fellow, Surgical Department No. 2[1]

Elena V. Chekletsova – MD, PhD, Pediatrician, Clinical and Diagnostic Department[1]

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

S.V. Gautier, approval of the final version of the manuscript; A.R. Monakhov, study design, statistical analysis, interpretation of the study results, text writing; O.M. Tsiroulnikova, study design, approval of the final version of the manuscript; R.A. Latypov, study concept and design, data collection; T.A. Dzhanbekov, data collection, analysis and interpretation of the study results; S.V. Mescheryakov, data collection, analysis and interpretation of the study results; K.O. Semash, data collection, analysis and interpretation of the study results; S.I. Zubenko, the study concept and design, data collection, interpretation of the study results; Kh.M. Khizroev, data collection, analysis and interpretation of the study results; E.V. Chekletsova, data collection, analysis and interpretation of the study results. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

[1] Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs; 1 Shchukinskaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (3): 171–176. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-044

Оригинальная статья

Первый опыт применения покрытых саморасширяющихся нитиноловых стентов для лечения анастомотических стриктур желчных протоков после ортотопической трансплантации печени

Шабунин А.В.[1, 2] • Коржева И.Ю.[1, 2] • Чеченин Г.М.[1, 2] • Лебедев С.С.[1, 2] • Дроздов П.А.[2] • Журавель О.С.[1, 2] • Астапович С.А.[3]

Шабунин Алексей Васильевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой хирургии[1]; главный врач[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0522-0681

Коржева Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры эндоскопии[1]; заведующая отделением эндоскопии[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5984-5660

Чеченин Григорий Михайлович – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии[1]; врач-хирург[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4883-2389

Лебедев Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий учебной частью кафедры хирургии[1]; заведующий стационаром амбулаторной онкологической помощи[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5366-1281

Дроздов Павел Алексеевич – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением трансплантации органов и/или тканей человека[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8016-1610
✉ 117148, г. Москва, ул. Брусилова, 15–8, Российская Федерация.
Тел.: +7 (962) 985 04 41.
E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Журавель Олеся Сергеевна – старший лаборант кафедры хирургии[1]; врач-хирург[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8225-0024

Астапович Сергей Андреевич – студент лечебного факультета, Международная школа «Медицина будущего»[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7774-1892

Актуальность. Стриктуры билио-билиарного анастомоза после ортотопической трансплантации печени (ОТП) развиваются у 5–12% пациентов. Это осложнение значимо ухудшает качество жизни пациентов и может привести к потере трансплантата. **Цель –** проанализировать первый опыт применения покрытых саморасширяющихся нитиноловых стентов у пациентов со стриктурами желчеотводящего анастомоза после ОТП. **Материал и методы.** С декабря 2018 по январь 2019 г. в отделении трансплантации органов и/или тканей человека ГКБ им. С.П. Боткина проходили лечение 5 пациентов с анастомотическими стриктурами после ОТП. Всем больным выполнено эндоскопическое стентирование стриктур саморасширяющимся покрытым нитиноловым стентом. У всех больных стент удалялся через 3 месяца после установки. **Результаты.** Осложнений и летальности в данной группе больных не зафиксировано. Медиана срока наблюдения за пациентами после удаления стента составила 14,15 ± 2,35 (3–17) месяца. Не отмечено ни одного случая рестеноза. **Заключение.** Использование покрытых нитиноловых стентов для лечения пациентов с анастомотическими стриктурами после трансплантации печени эффективно и безопасно. Возможность их применения в широкой клинической практике должна быть подтверждена в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: трансплантация печени, анастомотическая стриктура, нитиноловый стент

Для цитирования: Шабунин АВ, Коржева ИЮ, Чеченин ГМ, Лебедев СС, Дроздов ПА, Журавель ОС, Астапович СА. Первый опыт применения покрытых саморасширяющихся нитиноловых стентов для лечения анастомотических стриктур желчных протоков после ортотопической трансплантации печени. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):171–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-044.

Поступила 19.08.2020; доработана 02.09.2020; принята к публикации 03.09.2020; опубликована онлайн 16.09.2020

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

[2] ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, Российская Федерация

[3] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) – наиболее эффективный и в большинстве случаев единственный радикальный метод лечения больных с терминальной стадией печеночной недостаточности [1–3]. Несмотря на широкую распространенность в клинической практике трансплантация печени до сих пор сопровождается высоким риском летальности и послеоперационных осложнений [4–6]. Среди них, по информации ведущих трансплантологических центров, лидируют билиарные осложнения, частота которых может достигать 20% [7–10]. Наиболее распространенный вид билиарных осложнений после ОТП – стриктуры желчных протоков [11]. Их подразделяют на анастомотические и неанастомотические (диффузные, ишемические). В популяции реципиентов печени превалируют именно анастомотические стриктуры. В течение 1 года после операции ОТП они развиваются в 5–12% случаев [12].

Сегодня применяется протокол лечения анастомотических стриктур с использованием пластиковых стентов типа «Амстердам», которые устанавливаются после предварительной эндоскопической папиллосфинктеротомии и баллонной дилатации. В последующем каждые 3 месяца выполняются плановые эндоскопические вмешательства с применением этапной баллонной дилатации, санацией желчевыводящих протоков и установкой дополнительного стента. По нашим данным, для разрешения стриктуры по такой методике требуется порядка 12 месяцев.

В последнее время в билиарную хирургию внедряются саморасширяющиеся нитиноловые стенты. Благодаря значительному внутреннему диаметру (8–10 мм) таких стентов [13] удается уменьшить частоту обструкций и, следовательно, сократить число повторных эндоскопических процедур. Вместе с тем установка покрытого нитинолового стента может осложняться его миграцией, а при длительном сроке стентирования – прорастанием грануляционной ткани через ячейки [14–18]. Таким образом, до настоящего времени не определена роль саморасширяющихся нитиноловых стентов в лечении больных с анастомотическими стриктурами желчных протоков после ОТП, не стандартизировано время стояния и частота их замены.

В этой связи нашей целью было проанализировать первый опыт применения покрытых саморасширяющихся нитиноловых стентов у пациентов со стриктурами желчеотводящего анастомоза после ОТП.

Таблица 1. Характеристика операций по трансплантации печени (n = 46)

Характеристика	Значение
Время холодовой ишемии, мин*	377,82 ± 68,89 (260–590)
Время тепловой ишемии, мин*	37,39 ± 10,5 (20–70)
Время операции, мин*	511,73 ± 60,58 (420–720)
Кровопотеря, мл*	1309,75 ± 775,25 (200–3000)
Тип билиарного анастомоза, абс.:	
конец-в-конец	45
по Ру	1
Методика формирования билиарного анастомоза, абс.:	
узловой	42
непрерывный	4
Послеоперационные осложнения, абс. (%)	5 (10,8)
Послеоперационная летальность, абс.	0

Данные представлены в виде медианы и стандартного отклонения, минимального и максимального значений – Me ± SD (min–max)

Материал и методы

С июля 2018 по август 2020 г. в ГКБ им. С.П. Боткина выполнено 46 трансплантаций печени от посмертного донора. У всех доноров была констатирована смерть головного мозга. Средний возраст реципиентов составил 49,73 ± 7,28 (диапазон: 34–66) года. Мужчин было 22 (47,8%), женщин – 24 (52,2%). У 29 (63,1%) пациентов показанием к трансплантации стал цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С, у 8 (17,4%) больных – аутоиммунное заболевание печени, у 5 (10,8%) – цирроз печени алиментарного генеза, у 3 (6,5%) – цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В, в 1 (2,2%) наблюдении – гепатоцеллюлярная карцинома на фоне цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Средний балл по шкале MELD (Model for End Stage Liver Disease) равен 16,87 ± 5,06 (15–34).

Характеристика выполненных оперативных вмешательств дана в табл. 1. Как видно из ее данных, из 46 пациентов у 5 (10,8%) после ОТП зарегистрированы послеоперационные осложнения. У 1 (2,2%) больного наблюдалась гематома подпеченочного пространства, у 1 (2,2%) – подтекание асцита через послеоперационные швы, у 3 – билиарные осложнения: в 2 (4,4%) наблюдениях – анастомотические стриктуры (рис. 1) и у 1 (2,2%) пациентки – неанастомотическая стриктура.

В хирургической клинике Боткинской больницы также оказывается помощь пациентам с билиарными осложнениями после

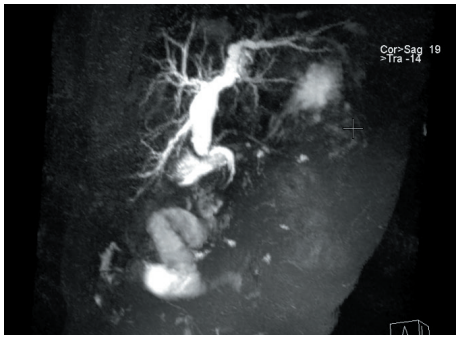


Рис. 1. Анастомотическая стриктура желчных протоков после ортотопической трансплантации печени по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии

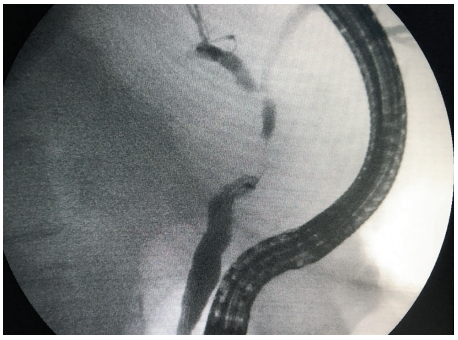


Рис. 2. Анастомотическая стриктура желчных протоков по данным эндоскопической ретроградной холангиографии

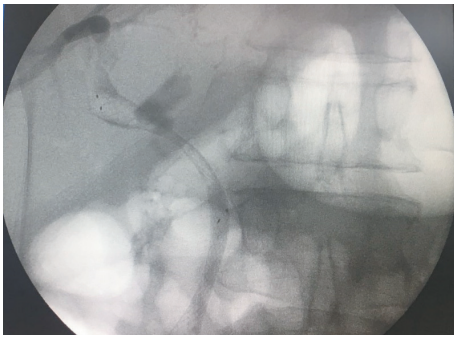


Рис. 3. Состояние после установки покрытого нитинолового стента пациенту с анастомотической стриктурой желчных протоков, эндоскопическая ретроградная холангиография

трансплантации печени, проведенной в других центрах Российской Федерации. Таким образом, покрытые саморасширяющиеся нитиноловые стенты мы использовали при лечении 5 больных (2, оперированных в нашей клинике, и 3, оперированных в других центрах).

Процедуру выполняли по следующей методике: после эндоскопической канюляции большого дуоденального сосочка, эндоскопической папиллосфинктеротомии проводили интраоперационную холангиографию. На серии холангиограмм определяли уровень стриктуры и ее протяженность (рис. 2). Затем под рентгенэндоскопическим контролем через зону поражения вели металлическую струну-проводник. Далее по предустановленной струне через инструментальный канал эндоскопа заводили специальное доставочное устройство вместе с заправленным внутрь металлическим стентом. Устройство проводили через область стриктуры холедоха. Аналогичным образом – под двойным рентгенэндоскопическим контролем – саморасширяющийся нитиноловый стент «сбрасывался» путем выталкивания его из каркаса доставочного устройства, после чего само устройство извлекали наружу. Во всех случаях использовали покрытый нитиноловый стент.

Операция завершалась серией холангиограмм для контроля зоны фиксации металлического стента и достоверности его раскрытия (рис. 3).

Всем пациентам был рекомендован прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты в стандартных дозировках. Стент удаляли через 3 месяца после установки. Динамическое наблюдение проводилось на 3, 6, 12, 18-й месяц после удаления стента. В процессе динамического наблюдения оценивали биохимические показатели крови (билирубин и его фракции, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, щелочную фосфатазу), выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию.

Этическая экспертиза. Информированное согласие на проведение исследования было подписано всеми больными. Протокол данного исследования одобрен на заседании локального этического комитета ГБОУ ДПО РМАНПО (протокол № 14 от 02.03.2020).

Статистический анализ. Данные пациентов, включенных в исследование, вносились в листы Microsoft Office Excel (США) на персональном компьютере. Полученные результаты обрабатывали при помощи программы Statistica для Microsoft Windows, версия 6.1, StatSoft Inc. (США). Данные представлены в виде медианы и стандартного отклонения, в скобках указан диапазон.

Результаты

Осложнений после установки и удаления нитиноловых стентов не зарегистрировано. Медиана срока госпитализации при установке стента равна 3,12 ± 0,32 (2–5) дня, при удалении стента – 1,07 ± 0,31 (1–2) дня. Не зафиксировано ни одного случая обтурации стента, холангита. Медиана наблюдения за пациентами после удаления стента составила 14,15 ± 2,35 (3–17) месяца. В процессе динамического наблюдения ни у одного пациента не отмечено инфекции желчевыводящих путей, как и повышения биохимических маркеров холестаза (табл. 2).

По результатам проведенной магнитно-резонансной холангиопанкреатографии случаев рестеноза не выявлено (рис. 4, 5).

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей пациентов после удаления нитинолового стента

Пациенты, № п/п	Общий билирубин, мкмоль/л			Прямой билирубин, мкмоль/л			АСТ, Ед/л			АЛТ, Ед/л			ЩФ, Ед/л		
Срок наблюдения, мес.	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12	3	6	12
1	16,4	10,6	10,6	4,4	2,6	3,1	17	20	19	17,2	17,9	18,2	157	116	112
2	21,3	18,5	19,5	3,7	4,3	2,8	24,2	21,4	22,0	31,2	29,6	27,8	110	93	98
3	19,5	18,0	17,8	3,5	3,9	3,4	25,2	23,1	22,5	21,7	26,4	26,5	90	101	118
4	31,5	29,5	–	4,6	4,2	–	31,7	32,7	–	26,9	25,2	–	120	116	–
5	17,9	–	–	4,2	–	–	31,2	–	–	25,3	–	–	119	–	–

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза

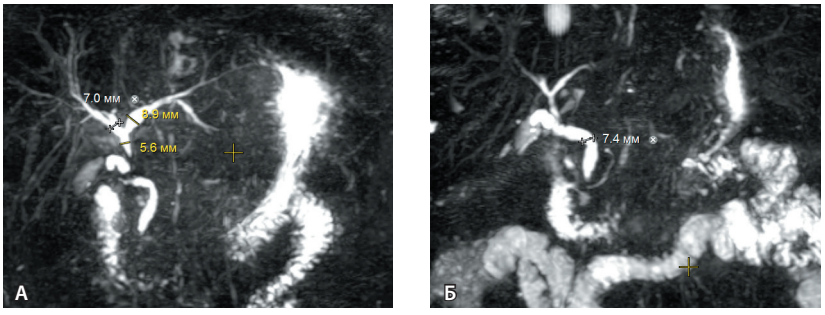


Рис. 4. По данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии через 2 месяца после ортотопической трансплантации печени наблюдается анастомотическая стриктура желчных протоков (**А**). Через 12 месяцев после удаления нитинолового стента признаков билиарной гипертензии нет (**Б**)

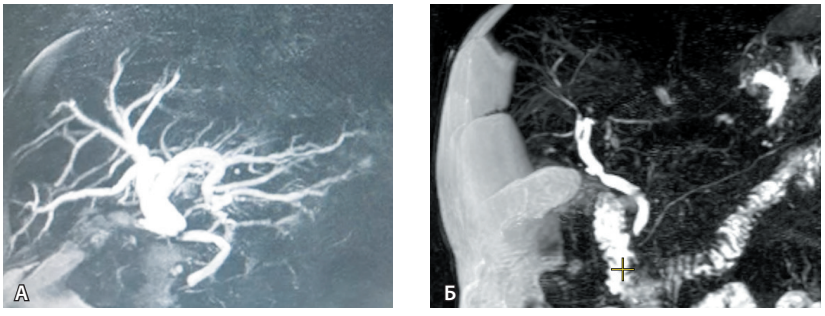


Рис. 5. По данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии через 4 месяца после ортотопической трансплантации печени наблюдается анастомотическая стриктура желчных протоков (**А**). Через 13 месяцев после удаления нитинолового стента признаков билиарной гипертензии нет (**Б**)

Обсуждение

Билиарные осложнения значительно ухудшают результаты пересадки печени, отрицательно сказываются на качестве и продолжительности жизни реципиентов, приводя в конечном итоге к устойчивой и необратимой дисфункции трансплантата [17]. Анастомотические стриктуры – наиболее частый вид билиарных осложнений. Рутинно используемая технология их лечения с помощью пластиковых стентов ассоциируется с высокой частотой обтурации, что определяет необходимость неоднократного проведения эндоскопических процедур, которые, в свою очередь, увеличивают риск развития осложнений (холангит, панкреатит, перфорация, кровотечение) [13].

Большой опыт Боткинской больницы в установке различных типов нитиноловых стентов с целью лечения доброкачественных стриктур позволил безопасно экстраполировать данную технологию на лечение анастомотических стриктур после трансплантации печени. Ни в одном из пяти наблюдений мы не зафиксировали развитие осложнений после процедур. Техническая и клиническая эффективность составила 100%.

Основываясь на нашем опыте использования покрытых нитиноловых стентов в билиарной хирургии, мы считаем: максимальное время установки данного вида стентов – 3 месяца. В случае установки стента на более длительный срок резко возрастает вероятность прорастания или обтурации, что создает технические трудности при его извлечении, а также повышает риск развития гнойного холангита. Во всех наблюдениях при извлечении покрытых нитиноловых стентов мы зафиксировали полную коррекцию стриктур, то есть не возникло необходимости в повторной установке. Таким образом, важным преимуществом использования данных стентов считаем короткий срок их установки, особенно с учетом того, что у пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию,

длительное нахождение инородных тел может провоцировать развитие инфекционного процесса в желчных протоках. Короткий срок нахождения стентов не ассоциировался с возникновением рестенозов билиарных анастомозов на протяжении динамического наблюдения (медиана наблюдения равна 14,15 ± 2,35 (3–17) месяца). Еще одно значимое преимущество данной технологии – отсутствие необходимости повторных эндоскопических вмешательств, что снижает риск специфических для эндобилиарных вмешательств осложнений.

Дальнейшее изучение применения покрытых саморасширяющихся нитиноловых билиарных стентов после ОТП должно быть направлено на проведение многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивающих их использование со стентированием стриктур желчеотводящего анастомоза пластиковыми эндопротезами.

Заключение

Использование покрытых нитиноловых стентов для лечения пациентов с анастомотическими стриктурами после трансплантации печени эффективно и безопасно. Возможность их применения в широкой клинической практике должна быть подтверждена в дальнейших исследованиях.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

А.В. Шабунин – организация работы отделения трансплантации, внедрение использования нитиноловых стентов в многопрофильном стационаре, концепция и дизайн статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.Ю. Коржева – организация работы эндоскопического отделения, внедрение методики использования нитиноловых стентов, концепция и дизайн статьи, редактирование рукописи; Г.М. Чеченин и С.С. Лебедев – выполнение оперативных вмешательств по установке нитиноловых стентов, редактирование рукописи; П.А. Дроздов – выполнение трансплантации печени, организация лечебного процесса в отделении трансплантации, написание текста; О.С. Журавель – участие в оперативных вмешательствах, редактирование рукописи, статистический анализ; С.А. Астапович – участие в оперативных вмешательствах, написание рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Шифф ЮР, Соррел МФ, Мэддрей УС. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 592 с. [Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's Diseases of the Liver (2 Volume Set). 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1672 p.]
2. Шумаков ВИ, ред. Трансплантология: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. 544 с. [Shumakov VI, editor. [Transplantation. A guide for doctors]. Moscow: MIA; 2006. 544 p. Russian.]
3. Busuttil R, Klintmalm G. Transplantation of the liver. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 1568 p.
4. Alsharabi A, Zieniewicz K, Patkowski W, Nyckowski P, Wroblewski T, Grzelak I, Michałowicz B, Paluszkiewicz R, Hevelke P, Remiszewski P, Cieślak B, Kornasiewicz O, Korba K, Skwarek A, Kotulski M, Ołdakowska U, Sanko-Resmer J, Paczek L, Krawczyk M. Assessment of early biliary complications after orthotopic liver transplantation and their relationship to the technique of biliary reconstruction. Transplant Proc. 2006;38(1):244–6. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.12.014.
5. Krawczyk M, Grąt M, Grąt K, Wronka K, Krasnodębski M, Stypułkowski J, Masior Ł, Hołówko W, Ligocka J, Nyckowski P, Wróblewski T, Paluszkiewicz R, Patkowski W, Zieniewicz K, Pączek L, Milkiewicz P, Ołdakowska-Jedynak U, Najnigier B, Dudek K, Remiszewski P, Grzelak I, Kornasiewicz O, Kotulski M, Smoter P, Grodzicki M, Korba M, Kalinowski P, Skalski M, Zając K, Stankiewicz R, Przybysz M, Cieślak B, Nazarewski Ł, Nowosad M, Kobryń K, Wasilewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Piwowarska J, Giercuszkiewicz D, Sańko-Resmer J, Rejowski S, Szydłowska-Jakimiuk M, Górnicka B, Wróblewska-Ziarkiewicz B, Mazurkiewicz M, Niewiński G, Pawlak J, Pacho R. Evolution Of The Results Of 1500 Liver Transplantations Performed In The Department Of General, Transplant And Liver Surgery Medical University Of Warsaw. Pol Przegl Chir. 2015;87(5): 221–30. doi: 10.1515/pjs-2015-0046.
6. Alsharabi A, Zieniewicz K, Michałowicz B, Patkowski W, Nyckowski P, Wróblewski T, Grzelak I, Paluszkiewicz R, Hevelke P, Remiszewski P, Cieślak B, Kornasiewicz O, Kotulski M, Skwarek A, Urban M, Sańko-Resmer J, Krawczyk M. Biliary complications in relation to the technique of biliary reconstruction in adult liver transplant recipients. Transplant Proc. 2007;39(9):2785–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.09.017.
7. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, Saab S, Han S, Durazo F, Weaver M, Cao C, Chen T, Lipshutz GS, Holt C, Gordon S, Gornbein J, Amersi F, Ghobrial RM. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. Ann Surg. 2005;241(6):905–16. doi: 10.1097/01.sla.0000164077.77912.98.
8. Liao JZ, Zhao Q, Qin H, Li RX, Hou W, Li PY, Liu NZ, Li DM. Endoscopic diagnosis and treatment of biliary leak in patients following liver transplantation: a prospective clinical study. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2007;6(1):29–33.
9. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. Ann Surg. 1994;219(4): 426–34. doi: 10.1097/00000658-199404000-00014.
10. Takatsuki M, Eguchi S, Kawashita Y, Kanematsu T. Biliary complications in recipients of living-donor liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(6):497–501. doi: 10.1007/s00534-005-1082-0.
11. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. Gut Liver. 2011;5(2):133–42. doi: 10.5009/gnl.2011.5.2.133.

12. Lee DW, Jo HH, Abdullah J, Kahaleh M. Endoscopic Management of Anastomotic Strictures after Liver Transplantation. Clin Endosc. 2016;49(5):457–61. doi: 10.5946/ce.2016.130.
13. Корнилов МН, Гвоздик ВВ, Лотов АН, Мойсюк ЯГ. Применение покрытого нитинолового самораскрывающегося стента при лечении анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени: первый опыт. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013;15(2):50–5. doi: 10.15825/1995-1191-2013-2-50-55. [Kornilov MN, Gvozdik VV, Lotov AN, Moysyuk YG. [Use of covered self-expandable nitinol stent for anastomotic biliary structure management after liver transplantation: the first experience]. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2013;15(2):50–5. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2013-2-50-55.]
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71–96. doi: 10.3322/CA.2007.0010.
15. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
16. Chen JH, Sun CK, Liao CS, Chua CS. Self-expandable metallic stents for malignant biliary obstruction: efficacy on proximal and distal tumors. World J Gastroenterol. 2006;12(1):119–22. doi: 10.3748/wjg.v12.i1.119.
17. Гуляев ВА, Хубутия МШ, Олисов ОД, Новрузбеков МС. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени. Анналы хирургии. 2013;(4):17–8. [Guliaev VA, Hubutia MSh, Olisov OD, Novruzbekov MS. [Biliary complications after cadaveric liver transplantation]. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013;(4):17–8. Russian.]
18. Kao D, Zepeda-Gomez S, Tandon P, Bain VG. Managing the post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: multiple plastic versus metal stents: a systematic review. Gastrointest Endosc. 2013;77(5):679–91. doi: 10.1016/j.gie.2013.01.015.

The first experience with the fully-covered self-expandable nitinol stents in the management of anastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation

A.V. Shabunin[1, 2] • I.Yu. Korzheva[1, 2] • G.M. Chechenin[1, 2] • S.S. Lebedev[1, 2] • P.A. Drozdov[2] • O.S. Zhuravel[1, 2] • S.A. Astapovich[3]

Background: Biliary anastomosis strictures after orthotopic liver transplantation (OLT) develop in 5–12% of patients. This complication significantly impairs the patients' quality of life and can lead to graft loss. **Aim:** To analyze the first experience in the use of coated self-expanding nitinol stents in patients with biliary anastomosis strictures after OLT. **Materials and methods:** From December 2018 to January 2019, there were 5 patients with anastomotic strictures after OLT in the Department of Organ and/or Tissue Transplantation of the S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital. All patients underwent endoscopic stenting of strictures with a self-expanding nitinol-coated stent. In all patients, the stent was removed at 3 months after its placement. **Results:** No complications and deaths were recorded in this patient group. The median duration of the follow-up after stent removal was 14.15 ± 2.35 (3–17) months, with no cases of restenosis identified. **Conclusion:** The use of coated nitinol stents in the management of patients with anastomotic strictures after liver transplantation is effective and safe. The possibility of their use in routine clinical practice requires confirmation in further studies.

Key words: liver transplantation, anastomotic stricture, nitinol stent

For citation: Shabunin AV, Korzheva IYu, Chechenin GM, Lebedev SS, Drozdov PA, Zhuravel OS, Astapovich SA. The first experience with the fully-covered self-expandable nitinol stents in the management of anastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(3):171–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-044.

Received 19 August 2020; revised 2 September 2020; accepted 3 September 2020; published online 16 September 2020

Alexey V. Shabunin – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Surgery[1]; Chief Physician[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0522-0681

Irina Yu. Korzheva – MD, PhD, Professor, Chair of Endoscopy[1]; Head of Department of Endoscopy[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5984-5660

Grigory M. Chechenin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgery[1]; Surgeon[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4883-2389

Sergey S. Lebedev – MD, PhD, Associate Professor, Head of Teaching Department, Chair of Surgery[1]; Head of In-Patient Facility of Ambulatory Cancer Care[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5366-1281

Pavel A. Drozdov – MD, PhD, Head of Department of Organ and/or Tissue Transplantation[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8016-1610
✉ 15–8 Brusilova ul., Moscow, 117148, Russian Federation. Tel.: +7 (962) 985 04 41.
E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Olesya S. Zhuravel – Senior Assistant, Chair of Surgery[1]; Surgeon[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8225-0024

Sergey A. Astapovich – Student, Faculty of General Medicine, International School "Medicine in the Future"[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7774-1892

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Shabunin, the paper concept and design, approval of the final version of the manuscript; I.Yu. Korzheva, the paper concept and design, text editing; G.M. Chechenin and S.S. Lebedev, surgical placement of nitinol stents, text editing; P.A. Drozdov, liver transplantation, text writing; O.S. Zhuravel, surgical treatment of patients, text editing, statistical analysis; S.A. Astapovich, surgical treatment of patients, text writing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

[2] S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital; 5 2-y Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (3): 177–186. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-022

Оригинальная статья

Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: причины, клинические особенности и исходы

Прокопенко Е.И.[1] • Щербакова Е.О.[1] • Кантария Р.О.[1] • Степанов В.А.[1]

Актуальность. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – клинико-морфологический феномен, характеризующийся специфическим поражением сосудов микроциркуляторного русла, микроангиопатической гемолитической анемией, поражением различных органов-мишеней. ТМА после трансплантации почки (ТП) – серьезное осложнение, оказывающее негативное влияние на выживаемость реципиентов и трансплантатов. **Цель –** проанализировать сроки, причины возникновения, особенности течения и исходов ТМА у реципиентов ренального трансплантата. **Материал и методы.** Проведено комплексное обследование и наблюдение 697 пациентов, которым в 2003–2019 гг. в одном центре было выполнено 728 ТП от посмертных доноров. Наличие ТМА трансплантированной почки подтверждалось во всех случаях морфологически. **Результаты.** Выявлено 32 эпизода ТМА трансплантата у 32 пациентов, таким образом, частота ТМА составила 4,4%. Все случаи развились после ТП *de novo*, возвратной ТМА не наблюдалось. ТМА была системной у 37,5%, локально-почечной – у 62,5% пациентов. Медиана срока развития ТМА после трансплантации составила 0,55 [0,1–51,6] месяца. Группы пациентов с ТМА и без ТМА не различались по полу, возрасту, индексу массы тела, структуре основных диагнозов, виду и продолжительности диализа до ТП, характеру иммуносупрессивной терапии, частоте хирургических, урологических, инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических осложнений. Пациенты с ТМА чаще имели отторжение трансплантата (25,0 против 11,2%, $p = 0,035$) и первично нефункционирующий трансплантат (28,1 против 4,9%, $p < 0,001$). Наличие ТМА оказывало негативное влияние на исходы операции: кумулятивная выживаемость трансплантатов у пациентов без ТМА и с ТМА составила через 1 год после ТП 91 и 44%, через 5 лет – 68 и 25% соответственно ($p < 0,001$). Ведущими причинами ТМА были донорская патология (31,2%), антитело-опосредованное отторжение (28,1%) и нефротоксичность циклоспорина/такролимуса (21,9%), доля других причин составила 18,8%. У 68,7% пациентов имелось сочетание этиологических факторов ТМА. Реципиенты с нефротоксичностью ингибиторов кальцинейрина имели более благоприятный прогноз по сравнению с больными с другими причинами ТМА. **Заключение.** ТМА после ТП – нечастое, но серьезное осложнение, ухудшающее выживаемость трансплантатов и нередко угрожающее жизни реципиентов. ТМА в большинстве случаев развивается в ранний период после операции, однако сроки ее появления могут быть любыми. Для улучшения исходов ТМА необходима ранняя диагностика, основанная на клинической настороженности и быстром выполнении биопсии ренального трансплантата при подозрении на ТМА, а также своевременное лечение с учетом причины возникновения данного осложнения.

Ключевые слова: трансплантация почки, тромботическая микроангиопатия, токсичность ингибиторов кальцинейрина, антитело-опосредованное отторжение, атипичный гемолитико-уремический синдром

Для цитирования: Прокопенко ЕИ, Щербакова ЕО, Кантария РО, Степанов ВА. Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: причины, клинические особенности и исходы. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):177–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-022.

Поступила 13.04.2020; доработана 05.05.2020; принята к публикации 06.05.2020; опубликована онлайн 27.05.2020

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – термин, описывающий целый ряд заболеваний различной этиологии, протекающих с повреждением эндотелия и развитием тромбозов сосудов микроциркуляторного русла. Феномен ТМА характеризуется типичной морфологической картиной и клинической триадой – Кумбс-негативной гемолитической анемией с шизоцитозом (появлением особых форм поврежденных эритроцитов), тромбоцитопенией, ишемическим поражением различных органов, способствующим развитию полиорганной недостаточности [1]. Однако возможно развитие субклинической и даже локально-почечной микроангиопатии без системных проявлений, которая диагностируется только с помощью нефробиопсии [2, 3].

ТМА, развивающаяся после трансплантации почки (ТП), оказывает негативное влияние на исходы операции как для реципиентов, так и для трансплантатов [4, 5]. В одном из исследований показатель четырехлетней выживаемости ренальных трансплантатов был в 2 раза ниже у пациентов с ТМА в сравнении с группой без ТМА, в другом

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7686-9816
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 57 91. E-mail: renalnephron@gmail.com

Щербакова Евгения Оттовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3817-6477

Кантария Русудана Отаровна – канд. мед. наук, доцент кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4388-7759

Степанов Вадим Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0881-0599

летальность реципиентов составила 50% через 3 года после выявления ТМА [6, 7]. Наиболее низкая однолетняя выживаемость трансплантатов (всего 41%) наблюдалась при сочетании ТМА с антитело-опосредованным отторжением [8].

Частота развития ТМА после ТП в последние два десятилетия варьирует от 0,93 до 6,1% [7–9], хотя в более ранних исследованиях сообщалось о более высоких значениях этого показателя. ТМА в трансплантате возникает как возвратная патология (чаще всего у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (ГУС)) или как заболевание *de novo*, при этом причинами (или триггерами) ТМА могут быть генетически обусловленные нарушения регуляции системы комплемента, гуморальное (антитело-опосредованное) отторжение, применение ингибиторов кальцинейрина (ИК) или mTOR-ингибиторов, вирусные инфекции, онкологические осложнения, беременность, наличие антифосфолипидных антител [4, 10, 11]. В недавнем клинико-морфологическом исследовании было показано, что посттрансплантационная ТМА часто ассоциирована с несколькими возможными причинами у одного пациента, и в большинстве случаев (около 60%) нелегко установить ведущий этиологический фактор [12]. Подходы к терапии ТМА после ТП пока не стандартизированы, но обычно используются следующие меры: устранение триггерных факторов (например, лечение отторжения, вирусной инфекции), уменьшение экспозиции ИК, применение антикоагулянтов, плазмообмен, введение внутривенного иммуноглобулина (часто в сочетании с плазмообменом), при возвратном атипичном ГУС или ТМА *de novo* с выраженной активацией комплемента – блокада системы комплемента с помощью экулизумаба, препарата моноклональных анти-С5 антител [4, 11, 13–15]. В целом информации о клинических особенностях и исходах ТМА после ТП недостаточно, а отечественных работ обнаружить вовсе не удалось.

Целью настоящего исследования было проведение анализа сроков, причин возникновения, особенностей течения и исходов ТМА у реципиентов ренального трансплантата.

Материал и методы

В исследование включены 697 пациентов, которым в 2003–2019 гг. было выполнено 728 ТП от посмертных доноров в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Среди реципиентов мужчин было 57,4%, женщин – 42,6%. Медиана возраста больных в момент ТП составила 43,0 [33,8; 52,1] года, индекса массы тела – 24,7 [21,3; 27,8] кг/м^2. Основные заболевания, послужившие причиной терминальной хронической почечной недостаточности, распределились следующим образом: хронический гломерулонефрит составил 52,9%, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – 9,6%, аномалии развития мочевой системы, в том числе в сочетании с вторичным хроническим пиелонефритом, – 9,3%, гипертонический нефросклероз – 6,6%, системные и редкие заболевания – 5,8%, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, в том числе подагрический, – 5,2%, диабетическая нефропатия – 4,1%, мочекаменная болезнь – 2,6%, первичный хронический пиелонефрит – 1,2%, стеноз почечных артерий – 1,1%, другие заболевания – 1,5%.

До ТП лечение гемодиализом получали 63,9% пациентов, перитонеальным диализом – 24,6%, перитонеальным диализом с переходом на гемодиализ – 5,9%, гемодиализом с переходом на перитонеальный диализ – 0,8%, до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) оперированы 4,8% больных. Медиана продолжительности ЗПТ до ТП составила 19,5 [9,2; 36,2] месяца. Средний срок холодовой ишемии донорских органов был 17 [12; 22] часов. Индукционная терапия препаратами анти-CD25+ антител (базиликсимаб или даклизумаб) была проведена при 84,6% операций, антитимоцитарными препаратами – при 3,8%, без индукции антителами выполнено 11,5% трансплантаций. Реципиенты получали поддерживающую трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию одним из ИК, кортикостероидами, препаратом из группы микофенолатов или азатиоприном либо эверолимусом. Основой иммуносупрессии в 73,8% случаев был такролимус, в 26,2% – циклоспорин А. Медиана сроков наблюдения после ТП составила 62,2 [19,9; 106,7] месяца.

Наличие ТМА трансплантированной почки подтверждалось во всех случаях морфологически: прижизненным исследованием ткани трансплантатов, полученной при толстоигольной биопсии, или анализом удаленных трансплантатов. Исследование биоптатов проводилось в лаборатории морфологической диагностики патологии почек Московского городского нефрологического центра ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ». Удаленные ренальные трансплантаты исследовались в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. ТМА расценивалась как локально-почечная, если имелись только ее морфологические признаки в биоптате трансплантированной почки, иногда в сочетании с изолированным повышением

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

лактатдегидрогеназы. ТМА считали системной при наличии микроангиопатии трансплантата и появлении развернутой микроангиопатической гемолитической анемии в сочетании с любыми органными поражениями (центральная нервная система, сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт). Единичные случаи сочетания поражения только трансплантата с тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией также расценивались как системная ТМА.

Статистическая обработка данных. Показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались как медиана [первый квартиль; третий квартиль]; качественные показатели даны в долях (процентах) либо в абсолютных значениях. Межгрупповой анализ данных проводился с помощью критерия Манна – Уитни. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовали критерий χ^2. Сравнение выживаемости ренальных трансплантатов в группах больных проводилось с помощью метода Каплана – Мейера при использовании логрангового критерия (log-rank test). При оценке выживаемости трансплантатов смерть с функционирующим трансплантатом считалась его потерей. В качестве критического уровня значимости различий в сравниваемых группах был принят уровень 0,05. Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistics v17.0 (IBM, США).

Результаты

Всего нами было выявлено 32 эпизода ТМА трансплантата у 32 пациентов, таким образом, частота случаев ТМА составила 4,4% всех трансплантаций. Все случаи возникли после трансплантации *de novo*, возвратной ТМА мы не наблюдали. ТМА была системной у 12 (37,5%), локально-почечной – у 20 (62,5%) пациентов. Полиорганная недостаточность развилась у 7 из 12 (58,3%) больных с системной ТМА, или у 21,9% всех пациентов с ТМА. В большинстве случаев ТМА возникала в ранние послеоперационные сроки: медиана срока развития ТМА после ТП составила 0,55 [0,1; 51,6] месяца.

Группы пациентов с ТМА после ТП и без ТМА не различались по полу, возрасту, индексу массы тела, причине терминальной хронической почечной недостаточности, виду ЗПТ и продолжительности диализа до ТП. Не наблюдалось и статистически значимых различий по возрасту органного донора, продолжительности холодовой ишемии донорского органа, характеру индукционной иммуносупрессивной терапии. Несколько чаще ТМА возникала у пациентов, получающих базисную иммуносупрессию такролимусом, по сравнению с больными на циклоспорине А, однако различия не достигли статистической значимости (5,2 против 2,1%, $p = 0,052$). Сроки наблюдения после ТП были меньше в группе ТМА – 3,7 [1,4; 39,5] месяца по сравнению с группой без ТМА – 65,3 [22,2; 107,9] месяца, $p < 0,001$.

Группы реципиентов с ТМА и без ТМА не различались по частоте хирургических (послеоперационные кровотечения, гематомы, разрывы трансплантата, тромбозы сосудистых анастомозов), урологических, инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических осложнений (рис. 1). В то же время пациенты с ТМА, развившейся после ТП, чаще, чем больные без ТМА, имели отторжение трансплантата – 25,0% (8 из 32) против 11,2% (78 из 696, $p = 0,035$), и первично нефункционирующий трансплантат (ПНТ): 28,1% (9 из 32) против 4,9% (34 из 696, $p < 0,001$).

Доля ПНТ в общей группе пациентов была равна 5,9% (43 из 728), при этом 20,1% (9 из 43) всех ПНТ составили трансплантаты с ТМА.

Мы изучили темпы восстановления функции пересаженных органов в посттрансплантационном периоде и показатели их состояния при выписке пациентов из стационара в группах с ТМА и без ТМА, естественно, исключив из анализа ПНТ (табл. 1).

Как видно из табл. 1, пациенты с ТМА имели большую продолжительность периода олигурии

Рис. 1. Характеристика послеоперационных осложнений у реципиентов ренального трансплантата с тромботической микроангиопатией (ТМА) и без таковой;
ИНФ – инфекционные осложнения, ОНКО – онкологические осложнения,
ОТТОРЖ – отторжение трансплантата, ПНТ – первично нефункционирующий трансплантат,
ССО – сердечно-сосудистые осложнения, УРО – урологические осложнения,
ХО – хирургические осложнения

* Различия между группами статистически не значимы

** Различия между группами статистически значимы

Таблица 1. Особенности функционирования ренальных трансплантатов в раннем послеоперационном периоде у пациентов с наличием и отсутствием тромботической микроангиопатии (без учета первично нефункционирующих трансплантатов)

Показатель		Медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]	Минимум – максимум	Значение *p*
Продолжительность периода олигурии после операции, сут	без ТМА ТМА	0,0 [0,0; 7,0] 5,5 [0,0; 20,0]	0 – 47 0 – 27	0,034
Срок нормализации креатинина сыворотки, сут	без ТМА ТМА	8,0 [4,0; 17,0] 21,0 [10,0; 26,0]	1 – 58 3 – 47	0,003
Креатинин сыворотки при выписке, ммоль/л	без ТМА ТМА	0,11 [0,09; 0,14] 0,17 [0,14; 0,23]	0,04 – 0,45 0,07 – 0,42	< 0,001
СКФ при выписке, мл/мин/1,73 м^2	без ТМА ТМА	62,0 [46,0; 80,0] 37,0 [22,0; 56,2]	13 – 170 18 – 79	< 0,001
Протеинурия при выписке, г/сут	без ТМА ТМА	0,49 [0,26; 0,8] 0,45 [0,28; 0,58]	0,0 – 12,2 0,16 – 1,0	0,584

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТМА – тромботическая микроангиопатия

после ТП и более длительный срок нормализации сывороточного креатинина в сравнении с больными, у которых ТМА не развилась. Кроме того, при первичной выписке из стационара реципиенты с ТМА имели статистически значимо более высокие уровни креатинина сыворотки и более низкие значения скорости клубочковой фильтрации, чем пациенты без ТМА, но показатели суточной протеинурии у них не различались.

Выживаемость трансплантированных органов в группе ТМА была существенно хуже, чем у реципиентов без данного осложнения (рис. 2). При этом большинство потерь трансплантатов произошло в первые месяцы после операции. Кумулятивная выживаемость трансплантатов у пациентов без ТМА и с ТМА составила через 1 год после ТП 91 и 44%, через 5 лет – 68 и 25% соответственно, $p < 0,001$.

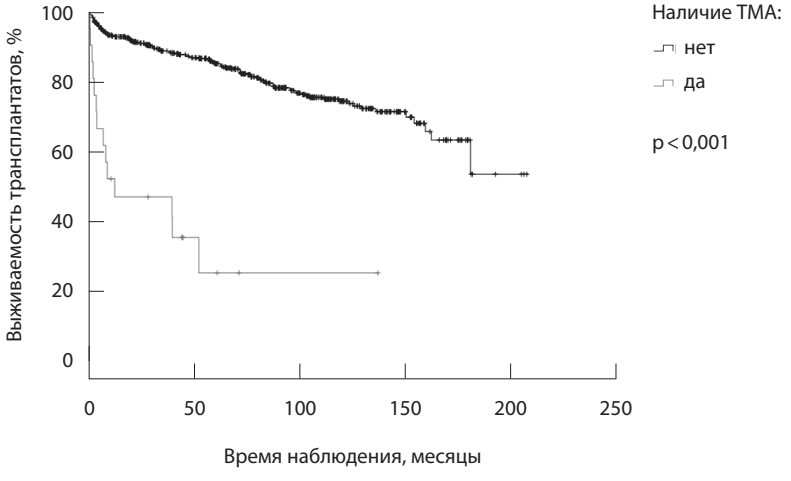


Рис. 2. Выживаемость ренальных трансплантатов у пациентов в зависимости от наличия тромботической микроангиопатии (ТМА)

Действительно, исходы трансплантации в группе ТМА нельзя назвать удовлетворительными. Из 32 пациентов с ТМА продолжают наблюдаться с функционирующим трансплантатом только 8 (25%), потеряли трансплантат и вернулись на диализ после преимущественно короткого периода функционирования трансплантата – 15 (46,9%), имели ПНТ – 9 (28,1%) больных. Двум (13,3%) из 15 пациентов, вернувшихся на ЗПТ, в последующем выполнена повторная успешная ТП. Случаев смерти при работающем трансплантате не было. Медиана срока функционирования трансплантата у вернувшихся на ЗПТ до полной потери функции составила всего 3,6 [0,47; 52,1] месяца. В настоящее время в группе перенесших ТМА живы 26 пациентов (81,25%), умерли – 6 (18,75%). Все летальные исходы произошли после потери трансплантата. Из умерших 1 пациент погиб в отдаленные сроки (через 8 лет) после потери трансплантата в результате несчастного случая, остальные 5 умерли в ближайшее время после удаления трансплантата, медиана временного промежутка между трансплантатэктомией и смертью составила 12 [0; 46] суток. Причинами смерти этих пяти пациентов были сердечно-сосудистые осложнения – в двух случаях, продолжающаяся системная ТМА с полиорганной недостаточностью – еще в двух случаях, сепсис с последующим ишемическим инсультом – в одном случае.

Большое клиническое значение имеют причины развития ТМА после трансплантации. По нашим данным, у 68,75% пациентов имелась одна причина вышеуказанного осложнения, у 25% – комбинация

двух причин, у 6,25% причины ТМА остались неясными (табл. 2).

Четко выделяются три ведущие причины развития ТМА после ТП: донорская патология (хроническая ТМА, существовавшая в организме донора почек при его жизни) – 10 (31,25%) случаев ТМА, гуморальное (антитело-опосредованное) отторжение трансплантата – 9 (28,1%) и нефротоксичность ИК – 7 (21,9%) случаев. У части реципиентов к донорской патологии присоединялся пиелонефрит трансплантата и острая нефротоксичность ИК, в этих случаях в биоптатах наблюдались и элементы острой ТМА. Гуморальное отторжение также иногда сочеталось с признаками токсичности ИК, носительством антифосфолипидных антител или признаками вирусного поражения трансплантата, однако во всех случаях, по нашему мнению, играло ведущую роль в патогенезе ТМА. У одного пациента с первичным антифосфолипидным синдромом, несмотря на профилактическое применение прямых антикоагулянтов, после трансплантации развилась «чистая» ТМА (без признаков нефротоксичности ИК и отторжения). У этого же больного в рамках основного заболевания в период лечения гемодиализом наблюдались множественные повторные тромбозы сосудистых доступов, поэтому ТП была выполнена по ургентным показаниям. Однако мы не могли уверенно трактовать ТМА трансплантата у данного больного как возвратную, поскольку биопсия собственных почек у него не выполнялась. У другой пациентки ведущей причиной (или триггером) ТМА была тяжелейшая генерализованная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, при этом признаки нефротоксичности ИК были выражены незначительно. У двух пациентов с «чистой» (локально-почечной) ТМА трансплантата после тщательного обследования нам так и не удалось установить причину развития данного осложнения. И, наконец, у двух пациентов, имеющих крайне тяжелое течение системной ТМА в сочетании с полиорганной недостаточностью, развившейся в ранний период после операции, мы ретроспективно диагностировали посттрансплантационный атипичный ГУС *de novo*.

Таблица 2. Причины тромботической микроангиопатии у пациентов после трансплантации почки

Причина возникновения ТМА	Количество пациентов, n (%)
Донорская патология как ведущая причина	10 (31,25)
только донорская патология	6 (18,75)
донорская патология и пиелонефрит трансплантата	2 (6,25)
донорская патология и нефротоксичность ИК	2 (6,25)
Гуморальное отторжение как ведущая причина	9 (28,1)
только гуморальное отторжение	6 (18,75)
гуморальное отторжение и нефротоксичность ИК	1 (3,12)
гуморальное отторжение и антифосфолипидные антитела	1 (3,12)
гуморальное отторжение и вирусная инфекция	1 (3,12)
Нефротоксичность ИК как ведущая причина	7 (21,9)
только нефротоксичность ИК	6 (18,75)
нефротоксичность ИК и пиелонефрит трансплантата	1 (3,12)
Атипичный ГУС *de novo*	2 (6,25)
Антифосфолипидные антитела	1 (3,12)
Вирусная инфекция и нефротоксичность ИК	1 (3,12)
Причины не ясны	2 (6,25)
Всего	32 (100)

ГУС – гемолитико-уремический синдром, ИК – ингибиторы кальцинейрина, ТМА – тромботическая микроангиопатия

При наличии двух причин ТМА первой указана ведущая причина

Представлялось важным проанализировать структуру причин ТМА у пациентов с данным осложнением, имевших различные исходы ТП. Оказалось, что группы, сформированные

Таблица 3. Структура ведущих причин тромботической микроангиопатии у пациентов с различными исходами трансплантации почки, n (%)

Исход ТМА	Донорская патология	Нефротоксичность ИК	Гуморальное отторжение	Другие причины	Всего
Имеют функционирующий трансплантат	3 (37,5)	4 (50)	1 (12,5)	0	8 (100)
Вернулись на ЗПТ	3 (20)	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	15 (100)
Имели ПНТ	4 (44,4)	1 (11,1)	1 (11,1)	3 (33,3)	9 (100)

ЗПТ – заместительная почечная терапия, ИК – ингибиторы кальцинейрина, ПНТ – первично нефункционирующий трансплантат, ТМА – тромботическая микроангиопатия

Точный критерий Фишера 10,727; p = 0,068

в зависимости от причины развития ТМА, характеризовались и разными исходами ТП, хотя различия и не достигли статистической значимости (табл. 3).

У пациентов, продолжающих наблюдаться с функционирующим трансплантатом после перенесенной ТМА, в качестве причины микроангиопатии лидировала нефротоксичность ИК (50% всех случаев). Вместе с тем в этой группе значительную часть составляли реципиенты с донорской патологией (37,5%). В группе больных, потерявших трансплантат и вернувшихся на ЗПТ, безусловно, преобладало отторжение (53,3%). Наконец, наиболее частой причиной наличия ПНТ была донорская ТМА (44,4%). У трети пациентов с ПНТ выявлялись другие причины ТМА: в одном случае это был антифосфолипидный синдром, в другом – атипичный ГУС, развившийся после ТП *de novo*. Еще в одном случае ПНТ причина ТМА была не совсем ясна, однако нельзя было исключить патологию системы комплемента (то есть по сути – также атипичный ГУС, но без достаточных клинико-лабораторных доказательств).

В лечении пациентов с ТМА были использованы следующие методы: плазмообмен в 23 (71,9%) случаях, гепарин – в 29 (90,6%), внутривенный иммуноглобулин – в 12 (37,5%), ритуксимаб – в 2 (6,25%) случаях. Еще у одного пациента с отторжением был применен антитимоцитарный глобулин. Следует отметить, что ритуксимаб использовался только у больных с ТМА на фоне гуморального отторжения трансплантата, а внутривенный иммуноглобулин – у реципиентов с отторжением и/или тяжелой вирусной инфекцией. При наличии клинико-морфологических признаков нефротоксичности ИК дозы и целевые концентрации циклоспорина А / такролимуса в крови корректировались в сторону снижения.

Обсуждение

ТМА после ТП – нечастое клиническое событие, но последствия данного осложнения могут быть весьма серьезными. В нашем исследовании, охватившем все ТП, выполненные в одном центре за последние 17 лет, частота ТМА составила 4,4%, что можно признать средним показателем согласно данным других публикаций последних лет [7–9]. По-видимому, все случаи ТМА развились после ТП *de novo*, поскольку ни у кого из наших больных с микроангиопатией не было анамнестических / морфологических данных о ТМА в прошлом или клинического диагноза атипичного ГУС. В общей когорте атипичный ГУС с высоким риском рецидива после трансплантации имели 2 пациентки, но им ТП выполнялась на фоне профилактической комплементблокирующей терапии с продолжением ее в посттрансплантационном периоде согласно существующим рекомендациям [16], и у этих больных возвратная ТМА не развилась.

ТМА, поражающая как собственные почки, так и ренальный трансплантат, может быть локально-почечной или системной. При системном поражении наблюдается развитие микроангиопатической гемолитической анемии с тромбоцитопенией и резким снижением гемоглобина, повышением лактатдегидрогеназы, снижением гаптоглобина, появлением шизоцитов в мазке крови, а также поражение кроме почек (почечного трансплантата) других органов-мишеней – головного мозга, сердца, легких, поджелудочной железы и др. Обращает на себя внимание достаточно высокая частота системной ТМА (37,5%) среди всех случаев ТМА у наших пациентов. В исследованиях C.M. Teixeira и соавт. [8] и V. Broecker и соавт. [12] частота системного поражения у реципиентов ренального трансплантата с ТМА была ниже, чем в нашей группе, – 25 и 18% соответственно. Однако в другой работе при развитии ТМА после ТП такие признаки системности, как шизоцитоз и тромбоцитопения, описываются у 33 и 41% пациентов соответственно, что приближается к полученным нами данным [6].

Группы реципиентов с ТМА и без ТМА в нашем центре не различались по основным демографическим характеристикам и характеру ЗПТ до трансплантации, а также по возрасту донора и продолжительности холодовой ишемии донорского органа. Ранее опубликованы данные о существенно более низкой частоте ТМА при выполнении ТП от живых родственных доноров по сравнению с трансплантациями от посмертных доноров (0,8 против 7,3%) [17], однако мы не проводили такое сравнение, поскольку включили в анализ пересадки органов только от посмертных доноров.

Наши реципиенты с ТМА не отличались значимо от пациентов без ТМА по характеру иммуносупрессивной терапии и частоте хирургических, урологических, инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических осложнений, хотя в отношении двух последних видов осложнений делать какие-то выводы сложно по той причине, что опухоли и сердечно-сосудистые события развиваются в основном в позднем посттрансплантационном периоде, а существенная часть больных с ТМА потеряла трансплантат в первые 6 месяцев после операции.

В то же время пациенты с ТМА чаще имели отторжение трансплантата и ПНТ. Если взаимосвязь отторжения, преимущественно антителоопосредованного, и ТМА хорошо известна [8, 12,

18], то данных о том, как часто ТМА приводит к получению ПНТ (в англоязычных источниках “never-functioning transplant” – «никогда не функционировавший трансплантат»), нам найти не удалось – возможно, из-за того, что трансплантационные центры редко открывают статистику ранних осложнений, и особенно – данные о частоте ПНТ. В нашем исследовании у каждого пятого пациента с ПНТ причиной этого неблагоприятного исхода была именно ТМА. У тех пациентов с ТМА, у которых ренальные трансплантаты не были утрачены в результате перенесенной микроангиопатии, отмечались более низкие показатели почечной функции при выписке из стационара по сравнению с группой реципиентов без ТМА.

Несмотря на то что анализируемая нами группа реципиентов с ТМА была невелика, удалось выявить статистически значимое снижение выживаемости почечных трансплантатов у больных ТМА в сравнении с пациентами без этого осложнения, что совпадает с результатами абсолютного большинства подобных исследований [6–8, 12, 17, 19]. Смертей с функционирующим трансплантатом в группе ТМА не было, однако 18,75% пациентов с ТМА погибли позже, после потери трансплантата, при этом большинство летальных исходов наблюдалось в ближайшее время после трансплантатэктомии. Основными причинами смерти этих больных были сердечно-сосудистые осложнения и/или продолжающаяся системная ТМА, что позволяет сделать вывод: ТМА представляет собой угрозу не только для трансплантата, но и для жизни пациентов после ТП.

Согласно данным литературы, наиболее частыми причинами ТМА *de novo* после ТП служат нефротоксичность ИК и антитело-опосредованное отторжение, но могут встречаться и другие этиологические факторы по отдельности или в сочетании – инфекции, другие лекарственные препараты (не ИК), онкологические осложнения, беременность, наличие антифосфолипидных антител, генетические аномалии белков-регуляторов комплемента (как при возвратном атипичном ГУС) [1, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 19–22]. В нашем исследовании ведущими причинами ТМА также выступали нефротоксичность и антитело-опосредованное отторжение, однако к ним добавился еще один важный фактор – донорская (предсуществующая) хроническая ТМА. Донорская патология ни в одном случае не вызывала сомнений, поскольку в биоптатах обоих органов из пар, полученных от одного донора, выявлялись однотипные изменения в виде хронической ТМА, при том что биопсии были выполнены в очень ранние сроки после трансплантации. Наличие этой причины ТМА у части реципиентов, по-видимому, служит неизбежным следствием использования доноров с «расширенными критериями» (оправданным в условиях жесткого дефицита донорских органов во всем мире), а также противоречивой предсказательной ценности в отношении дальнейшей функции трансплантатов результатов «нулевых» биопсий [23, 24]. В нашей практике показатели почечной функции у доноров с выявленной впоследствии (уже в организме реципиента) ренальной ТМА во всех случаях не выходили за рамки допустимых для осуществления изъятия почек. Следует отметить, что почти у 60% пациентов с донорской ТМА почечная функция восстановилась, более трети продолжают наблюдаться с функционирующим трансплантатом по настоящее время.

Интересно, что исходы ТМА зависели от основной ее причины: наиболее благоприятными они были при нефротоксичности ИК, наихудшими – при гуморальном отторжении, а также у пациентов с другими причинами, куда входили антифосфолипидный синдром, тяжелая вирусная инфекция и атипичный ГУС *de novo*. Донорская ТМА заняла промежуточную позицию, хотя процент ПНТ в этой группе был наиболее высоким. Примечательно, что у каждого четвертого пациента с ТМА имелось сочетание двух возможных причин данного осложнения, что соответствует концепции о мультифакториальном характере посттрансплантационной ТМА [12]. В нашем исследовании различия по исходам в зависимости от причины ТМА не имели статистической значимости, возможно, из-за небольшого числа пациентов в группах. В то же время хорошо известно, что острое и хроническое отторжение представляет собой основную причину потерь ренальных трансплантатов, а неспецифический нефросклероз с признаками нефротоксичности ИК или без таковых в наименьшей степени влияет на отдаленный прогноз ТП [25, 26].

Следует подчеркнуть, что установление причины ТМА, ее возвратного или *de novo* характера бывает нелегкой задачей. У двух реципиентов с неблагоприятным исходом трансплантации, у которых после тщательного обследования с исключением других причин микроангиопатии мы диагностировали атипичный ГУС *de novo*, не было анамнестических признаков системной ТМА. У одного из больных причиной терминальной хронической почечной недостаточности считался хронический гломерулонефрит (к сожалению, без морфологического подтверждения), у второго – гипертонический нефросклероз. У обоих пациентов артериальная гипертензия появилась

в молодом возрасте, а почечная недостаточность прогрессировала до диализной стадии достаточно быстро, в течение нескольких лет. Конечно, в этих случаях не был полностью исключен рецидив ТМА в трансплантате, но четко отнести ТМА к возвратной патологии было трудно из-за отсутствия как данных морфологического исследования нативных почек, так и клинической картины ТМА в анамнезе. Возможно, эти пациенты страдали комплемент-опосредованной ТМА, ассоциированной с артериальной гипертензией, без классических гематологических проявлений и с неблагоприятным почечным прогнозом, изучение которой началось совсем недавно [22, 27].

Лечение ТМА проводилось различными методами (плазмообмен, внутривенный иммуноглобулин, антикоагулянты, ритуксимаб при гуморальном отторжении, противовирусная терапия, снижение экспозиции ИК) с учетом причины данного осложнения и современных подходов к терапии ТМА в целом. При неэффективности лечения и особенно прогрессировании системной ТМА выполнялось удаление трансплантата, что, как правило, способствовало быстрому исчезновению системного поражения. Мы не приводим результаты различных видов лечения из-за малочисленности групп, в которых применялись конкретные лечебные опции.

Заключение

ТМА после ТП – нечастое, но серьезное осложнение, негативно влияющее на выживаемость трансплантатов и в ряде случаев угрожающее жизни реципиентов. ТМА чаще развивается в ранние сроки после операции и более чем у 60% пациентов имеет локально-почечный характер, поэтому ведущую роль в ее диагностике играет биопсия ренального трансплантата. Однако примерно у одной трети пациентов ТМА приобретает системный характер с появлением микроангиопатической гемолитической анемии и экстраренальных поражений, нередко приводящих к полиорганной дисфункции. Именно у этих пациентов наиболее высок риск летального исхода. Основными причинами ТМА после ТП признаются гуморальное отторжение и нефротоксичность ИК, но при использовании доноров «с расширенными критериями» причиной ТМА трансплантата может становиться и донорская патология, в том числе с системными проявлениями. Не следует забывать и о редких причинах посттрансплантационной ТМА: вирусных инфекциях, антифосфолипидном синдроме, патологии регуляции комплемента и др. Из всех пациентов с ТМА прогноз в отношении сохранения функционирующего трансплантата более благоприятен, по-видимому, у больных с нефротоксичностью ИК. Реципиенты с гуморальным отторжением и нарушениями регуляции активности комплемента имеют очень высокий риск потери трансплантированного органа.

Для своевременного выявления ТМА после трансплантации необходима клиническая настороженность и быстрое выполнение биопсии трансплантата при его дисфункции, особенно у пациентов в раннем послеоперационном периоде с повышением лактатдегидрогеназы, тенденцией к снижению тромбоцитов, падением уровня гемоглобина, необъяснимым кровопотерей, и любыми экстраренальными симптомами. Однако необходимо помнить, что ТМА может возникнуть в любые сроки после трансплантации. После подтверждения диагноза ТМА лечение, учитывающее причину ее развития, должно быть начато как можно быстрее, а при неэффективности терапии трансплантатэктомия также должна быть выполнена оперативно с учетом того, что неработающий ренальный трансплантат с тяжелым микроангиопатическим повреждением «запускает» и поддерживает системную ТМА. В целом проблема прогнозирования, своевременной диагностики и лечения ТМА после ТП окончательно не решена и требует дальнейших исследований с выработкой единых протоколов ведения пациентов с этим грозным осложнением.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, финансирование осуществлялось за счет средств, выделенных на утвержденные научно-исследовательские работы.

Конфликт интересов

Е.И. Прокопенко участвовала в качестве лектора в образовательных программах компаний «Алексион Фарма» и «Генериум». Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за проведенные морфологические исследования сотрудникам лаборатории морфологической диагностики патологии почек Московского городского нефрологического центра ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ» д.м.н. Е.С. Столяревич и Т.Р. Жилинской, а также всем сотрудникам патологоанатомического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Литература / References

1. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(19):327–34. doi: 10.3238/arztebl.2018.0327.
2. Козловская НЛ, Демьянова КА, Кузнецов ДВ, Кучиева АМ, Боброва ЛА, Столяревич ЕС. «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? Нефрология и диализ. 2014;16(2):280–7. [Kozlovskaya NL, Demyanova KA, Kuznetsov DV, Kuchieva AM, Bobrova LA, Stolyarevich ES. [Atypical haemolytic uremic syndrome with "subclinical" thrombotic microangiopathy: a single case or regularity?] Nephrology and Dialysis. 2014;16(2): 280–7. Russian.]
3. de Azevedo FVA, Maia DG, de Carvalho JF, Rodrigues CEM. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. Rheumatol Int. 2018;38(10):1777–89. doi: 10.1007/s00296-018-4040-2.
4. Garg N, Rennke HG, Pavlakis M, Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. Transplant Rev (Orlando). 2018;32(1):58–68. doi: 10.1016/j.trre.2017.10.001.
5. Epperla N, Hemauer K, Hamadani M, Friedman KD, Kreuziger LB. Impact of treatment and outcomes for patients with posttransplant drug-associated thrombotic microangiopathy. Transfusion. 2017;57(11):2775–81. doi: 10.1111/trf.14263.
6. Caires RA, Marques ID, Repizo LP, Sato VA, Carmo LP, Machado DJ, de Paula FJ, Nahas WC, David-Neto E. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: clinical features, treatment, and long-term patient and graft survival. Transplant Proc. 2012;44(8):2388–90. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.039.
7. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. Am J Kidney Dis. 2003;42(5):1058–68. doi: 10.1016/j.ajkd.2003.07.008.
8. Teixeira CM, Tedesco Silva Junior H, Moura LAR, Proença HMS, de Marco R, Gerbase de Lima M, Cristelli MP, Viana LA, Felipe CR, Medina Pestana JO. Clinical and pathological features of thrombotic microangiopathy influencing long-term kidney transplant outcomes. PLoS One. 2020;15(1):e0227445. doi: 10.1371/journal.pone.0227445.
9. Satoskar AA, Pelletier R, Adams P, Nadasdy GM, Brodsky S, Pesavento T, Henry M, Nadasdy T. De novo thrombotic microangiopathy in renal allograft biopsies – role of antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2010;10(8):1804–11. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03178.x.
10. Rafat C, Coppo P, Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Zuber J, Rondeau E. [Hemolytic and Uremic Syndrome and Related Thrombotic Microangiopathies: Treatment and Prognosis]. Rev Med Interne. 2017;38(12):833–9. doi: 10.1016/j.revmed.2017.07.005. French.
11. Abbas F, El Kossi M, Kim JJ, Sharma A, Halawa A. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in de novo and recurrent disease. World J Transplant. 2018;8(5): 122¬–41. doi: 10.5500/wjt.v8.i5.122.
12. Broecker V, Bardsley V, Torpey N, Perera R, Montero R, Dorling A, Bentall A, Neil D, Willicombe M, Berry M, Roufosse C. Clinical-pathological correlations in post-transplant thrombotic microangiopathy. Histopathology. 2019;75(1):88–103. doi: 10.1111/his.13855.
13. Burton SA, Amir N, Asbury A, Lange A, Hardinger KL. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. Clin Transplant. 2015;29(2):118–23. doi: 10.1111/ctr.12491.
14. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. Br J Haematol. 2014;164(6):759–66. doi: 10.1111/bjh.12718.
15. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA, Leeaphorn N, Bathini T, Cheungpasitporn W. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2019;8(7):919. doi: 10.3390/jcm8070919.
16. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017;91(3):539–51. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005.
17. Satoh S, Saito K, Harada H, Okumi M, Saito M; Survey Committee for TA-TMA of the Japan Society for Transplantation. Survey of thrombotic microangiopathy within 1 week after kidney transplantation between 2010 and 2015 in Japan. Clin Exp Nephrol. 2019;23(4):571–2. doi: 10.1007/s10157-018-1655-2.
18. Vo AA, Sinha A, Haas M, Choi J, Mirocha J, Kahwaji J, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization. Transplantation. 2015;99(7): 1423–30. doi: 10.1097/TP.0000000000000525.
19. Saikumar Doradla LP, Lal H, Kaul A, Bhaduaria D, Jain M, Prasad N, Thammishetti V, Gupta A, Patel M, Sharma RK. Clinical profile and outcomes of De novo posttransplant thrombotic microangiopathy. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2020;31(1):160–8. doi: 10.4103/1319-2442.279936.
20. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss. Am J Nephrol. 2010;32(5): 491–6. doi: 10.1159/000321328.
21. Vilayur E, de Malmanche J, Trevillian P, Ferreira D. Metastatic lung adenocarcinoma- associated thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. BMJ Case Rep. 2018;11(1):e226707. doi: 10.1136/bcr-2018-226707.
22. Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Potjewijd J, Theunissen ROMFIH, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P; Limburg Renal Registry. C5b9 Formation on Endothelial Cells Reflects Complement Defects among Patients with Renal Thrombotic Microangiopathy and Severe Hypertension. J Am Soc Nephrol. 2018;29(8):2234–43. doi: 10.1681/ASN.2018020184.
23. De Paolis P, Colonnelli R, Favarò A, Salem F, Vignally P, Carriero C, Iappelli M, Di Giulio S. Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation: Comparative Outcome Evaluation Between Single Versus Double Kidney Transplantation at 8 Years: A Single Center Experience. Transplant Proc. 2016;48(2):329–32. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.007.
24. Wang CJ, Wetmore JB, Crary GS, Kasiske BL. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. Am J Transplant. 2015;15(7):1903–14. doi: 10.1111/ajt.13213.
25. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. Am J Transplant. 2012;12(2):388–99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
26. Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ, Зайденов ВА, Томилина НА. Морфологическая структура патологии почечного аллотрансплантата и ее влияние на отдаленный прогноз. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(1):45–54. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54. [Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyukhina LYu, Kim IG, Zaydenov VA, Tomilina NA. [Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results]. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2018;20(1):45–54. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54.]
27. Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P; Limburg Renal Registry. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. Kidney Int. 2017;91(6): 1420–5. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.009.

Almanac of Clinical Medicine. 2020; 48 (3): 177–186. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-022

Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: causes, clinical specifics and outcomes

E.I. Prokopenko[1] • E.O. Shcherbakova[1] • R.O. Kantaria[1] • V.A. Stepanov[1]

Background: Thrombotic microangiopathy (TMA) is a clinical and morphological phenomenon characterized by specific microvascular injury, microangiopathic hemolytic anemia, and damage of various target organs. TMA after kidney transplantation (post-renal transplant TMA) is a serious complication affecting the recipient and graft survival. **Aim:** To analyze the timing, causes, specifics of the clinical course and outcomes of TMA in renal transplant recipients. **Materials and methods:** This one-center study was based on a comprehensive examination and follow-up of 697 patients who had undergone 728 kidney transplantations (KT) from deceased donors in 2003–2019. Post-transplant TMA of the renal graft was confirmed morphologically in all cases. **Results:** We identified 32 episodes of post-transplant TMA in 32 patients; thus, the incidence of TMA was 4.4%. All cases developed after KT *de novo*; no recurrent TMA was observed. TMA was systemic in 37.5% and locally renal in 62.5% of the patients. The median time to the development of post-transplant TMA was 0.55 (range, 0.1 to 51.6) months. The patients with TMA did not differ from those without by gender, age, body mass index, underlying disorders, type and duration of dialysis before KT, protocols of immunosuppressive therapy, incidence of surgical, urological, infectious, cardiovascular and oncological complications. The patients with TMA were significantly more likely to have graft rejection (25.0% vs 11.2%, $p=0.035$) and a never-functioning transplant (28.1% vs 4.9%, $p<0.001$). The presence of TMA negatively affected the transplantation outcomes. The cumulative 1-year graft survival in the patients without and with TMA was 91% and 44%, respectively, whereas their 5-year survival rates were 68% and 25% ($p<0.001$). The leading causes of TMA were: donor pathology (31.2%), antibody-mediated rejection (28.1%), and cyclosporine/tacrolimus nephrotoxicity (21.9%); the proportion of other causes was 18.8%. A combination of TMA etiological factors was identified in 68.7% of the recipients. The recipients with of calcineurin inhibitors nephrotoxicity had a more favorable prognosis compared to those with other causes of TMA. **Conclusion:** Post-renal transplant TMA is an infrequent but serious complication that worsens the graft survival and often is life-threatening for recipients. In most cases, TMA develops in the early post-operative period; however, it can occur any time thereafter. To improve the outcome of TMA, early diagnosis is necessary based on clinical suspicion and a prompt biopsy of the renal graft with suspected TMA. Treatment should be started quickly with consideration of the cause of the complication.

Key words: kidney transplantation, thrombotic microangiopathy, calcineurin inhibitors toxicity, antibody-mediated rejection, atypical hemolytic uremic syndrome

For citation: Prokopenko EI, Shcherbakova EO, Kantaria RO, Stepanov VA. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: causes, clinical specifics and outcomes. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(3):177–86. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-022.

Received 13 April 2020; revised 5 May 2020; accepted 6 May 2020; published online 27 May 2020

Elena I. Prokopenko – MD, PhD, Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7686-9816
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 57 91.
E-mail: renalnephron@gmail.com

Evgeniya O. Shcherbakova – MD, PhD, Assistant, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3817-6477

Rusudana O. Kantaria – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4388-7759

Vadim A. Stepanov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Surgical Department of Kidney Transplantation[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0881-0599

Funding

The study was performed according to the planned research activities in Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) and financed from the budget allocated for the approved research projects.

Conflict of interests

E.I. Prokopenko participated as a lecturer in the educational programs supported by Alexion Pharma and Generium. Other authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Acknowledgments

The authors are grateful for the morphological studies to E.S. Stolyarevich, MD, PhD, and T.R. Zhilinskaya, morphologists (Laboratory of Morphological Diagnostics of Kidney Pathology at the Moscow City Nephrology Center, City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health), and to all employees of the Pathological Department of Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI).

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Альманах клинической медицины. 2020; 48 (3): 187–192. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-030

Оригинальная статья

Использование suPAR при выборе тактики ведения реципиентов почечного трансплантата с инфекционно-воспалительными заболеваниями

Рапецкая Н.В.[1] • Комиссаров К.С.[1] • Калачик О.В.[1]

Рапецкая Надежда Викторовна – врач-нефролог, отделение нефрологии и гемодиализа[1]
✉ 220116, г. Минск, пр-т газеты «Звязда», 23–248, Республика Беларусь.
Тел.: +375 (29) 787 82 56.
E-mail: n.rapetskaja@gmail.com

Комиссаров Кирилл Сергеевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделом нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки[1]

Калачик Олег Валентинович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по медицинской части, руководитель республиканского центра нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки[1];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8993-0292

[1] ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»; 220045, г. Минск, ул. Семашко, 8, Республика Беларусь

Актуальность. Инфекционные осложнения представляют собой одну из главных проблем современной трансплантологии. Одним из маркеров инфекционного процесса у реципиентов почечного трансплантата может быть suPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor – растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа). **Цель –** установить возможность практического применения suPAR для выбора тактики ведения реципиентов почки с инфекционными осложнениями. **Материал и методы.** Проведено пилотное одноцентровое открытое исследование, в которое вошли 30 реципиентов почечного трансплантата в возрасте старше 18 лет, имеющих клинические признаки инфекционно-воспалительного процесса: повышение температуры тела более 37,5 °С, дизурические либо респираторные проявления инфекции. Критериями исключения были наличие у реципиентов сахарного диабета, фокально-сегментарного гломерулосклероза, хронической сердечной недостаточности и онкологических заболеваний, а также скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м^2. Пациенты были разделены на 2 группы: госпитализированные в нефрологический стационар и получавшие амбулаторное лечение. **Результаты.** Статистически значимых различий в уровне suPAR среди госпитализированных и получавших амбулаторное лечение реципиентов почки с инфекционно-воспалительными осложнениями не выявлено (12,8 [10,4; 15] и 10,8 [7,6; 14,5] нг/мл соответственно, p = 0,194). Средняя длительность госпитализации при инфекционных осложнениях составила 17,9 ± 10 суток. Уровень suPAR у пациентов с коротким сроком госпитализации составил 12,35 [9,6; 15] нг/мл, что статистически значимо не отличалось от показателей пациентов, длительно находившихся в стационаре: 15 [10,4; 15] нг/мл (p = 0,347). **Заключение.** Впервые нами использовано определение фактора проницаемости suPAR у пациентов с почечным трансплантатом и клиническими признаками инфекционно-воспалительного процесса на этапе амбулаторного осмотра пациента с целью принятия решения о госпитализации в нефрологическое отделение для проведения лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что разработанная для общей популяции стратификация риска смерти и неблагоприятного течения заболевания, а также рекомендации по тактике ведения пациентов неприменимы для реципиентов почечного трансплантата. Результаты нашего пилотного исследования показали: высокие уровни suPAR не всегда сигнализируют о тяжелом состоянии реципиентов почечного трансплантата с инфекционно-воспалительными заболеваниями; предикторная способность маркера в отношении неблагоприятного течения заболевания, летального исхода у этой категории пациентов остается неопределенной.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания, трансплантация почки, рецептор активатора плазминогена, suPAR

Для цитирования: Рапецкая НВ, Комиссаров КС, Калачик ОВ. Использование suPAR при выборе тактики ведения реципиентов почечного трансплантата с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):187–92. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-030.

Поступила 01.05.2020; доработана 26.06.2020; принята к публикации 30.07.2020; опубликована онлайн 14.08.2020

Инфекционные осложнения представляют собой одну из главных проблем современной трансплантологии. Что касается инфекционно-воспалительных заболеваний, реципиенты почечного трансплантата имеют более высокий риск заболевания и смерти в сравнении с общей популяцией. Применение иммуносупрессивных препаратов повышает восприимчивость реципиентов к ряду оппортунистических инфекций, включая бактериальные, вирусные и грибковые [1]. Поиск баланса между назначением эффективной иммуносупрессивной терапии, препятствующей развитию отторжения трансплантата, и сохранением достаточного для предотвращения инфекций иммунного статуса реципиента остается сложной задачей. Частота инфекционных осложнений после трансплантации почки, по данным разных источников, составляет от 49 до 80%, при этом наиболее распространены инфекции мочевыводящих путей [2–4].

Негативное влияние инфекционных осложнений на исход трансплантации почки очевидно. Именно поэтому актуален поиск новых диагностических маркеров, способствующих совершенствованию тактики ведения реципиентов почечного трансплантата, имеющих инфекционно-воспалительные заболевания.

Впервые описанный в 1990 г. suPAR (англ. soluble urokinase-type plasminogen activator receptor) представляет собой растворимую форму рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR), являющегося гликозилфосфатидилинозитолсвязанным мембранным белком. Уровень suPAR повышается при активации клеток иммунной системы [5].

В настоящий момент идет активное изучение suPAR в качестве биомаркера при различных клинических состояниях. Проведенные исследования демонстрируют его прогностический потенциал. Однако препятствием для широкого использования становится его неспецифичность: помимо инфекционно-воспалительных заболеваний повышение уровня suPAR отмечается при онкологических, аутоиммунных заболеваниях, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете [6, 7].

Стоит отметить, что в источниках литературы уровень suPAR у реципиентов почечного трансплантата описан только в контексте изучения фокально-сегментарного гломерулосклероза.

Целью нашего исследования было установить возможность практического использования suPAR при выборе тактики ведения реципиентов почки с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Материал и методы

Проведено пилотное одноцентровое открытое исследование, в состав которого вошли 30 реципиентов почечного трансплантата в возрасте старше 18 лет, находящихся на диспансерном наблюдении на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» и имеющих клинические признаки инфекционного заболевания (повышение температуры тела более 37,5 °С, дизурические либо респираторные проявления инфекции). Критериями исключения были наличие у реципиентов сахарного диабета, фокально-сегментарного гломерулосклероза, хронической сердечной недостаточности и онкологических заболеваний, а также снижение скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м^2.

Помимо стандартных лабораторных тестов, включающих общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови, выполнялось определение уровня suPAR в сыворотке крови с помощью диагностической системы suPARnostic Quick Triage (Virogates, Дания).

Поскольку определение уровня suPAR не входит в стандартный протокол обследования пациентов, данный протокол был рассмотрен этическим комитетом. Получено заключение комитета по этике ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» от 15.05.2019 № 6: «Одобрить форму информированного согласия и проведение исследования с участием человека в рамках пилотного исследовательского проекта «Роль suPAR в выборе тактики лечения инфекционных заболеваний у пациентов с почечным трансплантатом» на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»». Все пациенты, принявшие участие в исследовании, дали добровольное информированное согласие.

Реципиентам почечного трансплантата, имеющим респираторные симптомы инфекции, выполняли рентгенографию органов грудной клетки. Пациентам с признаками инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) проводили ультразвуковое исследование трансплантата. Степень тяжести ИМВП определяли по шкале Европейского общества урологов (European Association of Urology) с градацией от 1 до 6.

Таблица 1. Характеристика групп исследования по половозрастной структуре и заболеваниям

Группа пациентов	Количество больных, абс.	Пол, абс. (%)		Средний возраст, годы	Количество больных с инфекцией, абс. (%)	
		женщины	мужчины		ИМВП	респираторные инфекции
Первая	15	14 (93,3)	1 (6,7)	45,3 ± 12,9	13 (86,7)	2 (13,3)
Вторая	15	10 (66,7)	5 (33,3)	48,1 ± 14,2	4 (27,7)	11 (73,3)

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

Первая степень тяжести соответствует легкому течению ИМВП, 2-я – среднетяжелому, 3–6-я степени – тяжелому течению [8]. Показанием к госпитализации было наличие ИМВП среднетяжелой и тяжелой степени либо инфекции нижних дыхательных путей.

Дополнительно изучали продолжительность нахождения пациента в стационаре и влияние уровня suPAR на срок госпитализации, который, с учетом среднего фактического койко-дня в отделении нефрологии в 2019 г. (11,5 суток), был разделен на короткий (менее 11 дней) и длительный (11 дней и более).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [LQ; UQ]). Количественные переменные в двух группах сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни. Проводился корреляционный анализ Спирмена с оценкой уровней suPAR и С-реактивного белка.

Результаты

Первую группу составили 15 реципиентов почки со среднетяжелым и тяжелым течением ИМВП, наличием инфекции нижних дыхательных путей, состояние которых требовало госпитализации в отделение нефрологии. Еще 15 пациентов с легким течением ИМВП, острыми инфекциями верхних дыхательный путей получали лечение амбулаторно и были включены во 2-ю группу.

Половозрастная характеристика групп, а также характер инфекции приведены в табл. 1. Как видно из ее данных, основной причиной госпитализации в 1-й группе была ИМВП, тогда как во 2-й группе, которая продолжила амбулаторное наблюдение и лечение, преобладали пациенты с респираторными инфекциями.

Статистически значимых различий по уровню suPAR в группах не выявлено (12,8 [10,4; 15] и 10,8 [7,6; 14,5] нг/мл соответственно, p = 0,194). Высокий уровень suPAR в равной степени встречался в обеих группах, однако в 1-й группе количество пациентов с предельным для анализатора значением (15 нг/мл) было выше, чем во 2-й (табл. 2).

При выполнении корреляционного анализа между уровнями suPAR и С-реактивного белка статистически значимые связи не обнаружены (p = 0,6521).

Дополнительно мы проанализировали продолжительность госпитализации в зависимости от уровня suPAR. Средние сроки нахождения пациентов первой группы в стационаре составили 17,9 ± 10 суток. Короткий срок госпитализации отмечался у 6 из 15 (40%) пациентов, тогда как остальные реципиенты (9 из 15, 60%) получали длительное стационарное лечение. Уровень suPAR у пациентов с коротким сроком госпитализации составил 12,35 [9,6; 15] нг/мл против 15 [10,4; 15] нг/мл в подгруппе с длительным нахождением в стационаре (p = 0,347).

Обсуждение

Важность изучения и совершенствования диагностики и лечения инфекционных осложнений после трансплантации почки обусловлена выраженным негативным влиянием инфекционно-воспалительных заболеваний на ранние и отдаленные исходы трансплантации, вероятным ухудшением функции почечного

Таблица 2. Сравнение групп по уровню suPAR

Уровень suPAR, нг/мл	Первая группа, абс. (%)	Вторая группа, абс. (%)
Низкий (< 4)	0	0
Умеренно высокий (4–9)	3 (20)	6 (40)
Высокий (9–15)	5 (33,3)	5 (33,3)
Максимальный (> 15)	7 (46,7)	4 (26,7)

аллографта, повышением риска смерти реципиентов с функционирующим трансплантатом, а также увеличением количества и длительности госпитализаций [9, 10].

Опубликованы результаты исследований, проведенных среди пациентов, не принимающих иммуносупрессивные препараты, согласно которым более высокие уровни suPAR отмечаются у больных с тяжелым течением инфекционного заболевания в сравнении со здоровым контролем; кроме того, уровни suPAR коррелируют с тяжестью заболевания и степенью органной дисфункции [11–13]. Опыт работы крупного клинического госпиталя показал: уровень suPAR выше 5,5 нг/мл считается диагностическим для госпитализации среднестатистического пациента приемного отделения в одно из отделений стационара [14]. По данным, полученным нами на небольшой выборке, уровень suPAR среди пациентов, госпитализированных в нефрологическое отделение, был равен 12,8 [10,4; 15] нг/мл.

Ранее было установлено, что высокие уровни suPAR также могут свидетельствовать о необходимости госпитализации и ведения пациента в условиях отделения интенсивной терапии [15]. Как показало наше наблюдение реципиентов трансплантата почки, 13,3% из числа госпитализированных пациентов нуждались в лечении в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации в связи с тяжелым течением инфекционного заболевания. Уровень suPAR у всех этих пациентов достигал максимальных значений в 15,0 нг/мл.

В свою очередь пациенты, находившиеся на амбулаторном лечении, имели величину suPAR 10,8 [7,6; 14,5] нг/мл, при этом ни одному из них, независимо от уровня suPAR, в дальнейшем не потребовалась госпитализация в стационар. Это разнится с рекомендациями производителя тест-системы, в которых содержится утверждение, что пациенты с высоким уровнем suPAR имеют высокие риски развития осложнений, требующих интенсивной терапии, а значит, должны находиться под наблюдением медицинского персонала [16]. В нескольких исследованиях было показано, что suPAR превосходит стандартные лабораторные тесты в предикции летального исхода у пациентов в общей популяции с воспалительными заболеваниями [13, 17]. По данным компании-производителя, риск смерти в течение 90 дней у пациентов с высоким уровнем suPAR составляет 23,1% (табл. 3) [16].

Таблица 3. Риск смерти пациентов моложе 70 лет через 30 и 90 дней наблюдения, %

Уровень suPAR, нг/мл	30 дней	90 дней
0–3	0,2	0,5
3–6	1,7	3,4
6–9	7,3	11,1
> 9	16,6	23,1

Такое различие показателей можно объяснить высоким уровнем полиморбидности у больных, поступающих по линии скорой медицинской помощи, или индивидуальными особенностями реципиентов почки. Мы не исключаем влияния приема иммуносупрессивных препаратов на синтез suPAR, который генерируется многими иммунологически активными клетками, включая моноциты, активированные Т-лимфоциты и макрофаги, а также эндотелиальными клетками, кератиноцитами, фибробластами, мегакариоцитами и некоторыми опухолевыми клетками. SuPAR образуется при расщеплении и высвобождении мембраносвязанного uPAR и циркулирует в плазме крови, моче, серозной и цереброспинальной жидкости [5, 18].

Несмотря на то что высокие уровни suPAR могут указывать на возможный неблагоприятный исход заболевания, 40% наших пациентов имели благоприятное течение болезни и были выписаны за короткий срок госпитализации. Подчеркнем: среди пациентов, вошедших в группы исследования, отсутствовали случаи утраты функции трансплантата и летальные исходы.

Заключение

Впервые мы использовали определение фактора проницаемости suPAR у пациентов с почечным трансплантатом и клиническими признаками инфекционно-воспалительного процесса на этапе амбулаторного осмотра пациента с целью принятия решения о госпитализации в нефрологическое отделение для проведения лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что разработанная для общей популяции стратификация риска смерти и неблагоприятного течения заболевания, а также рекомендации по тактике ведения пациентов неприменимы для реципиентов почечного трансплантата. Результаты нашего пилотного исследования показали: высокие уровни suPAR не всегда сигнализируют

о тяжелом состоянии реципиентов почечного трансплантата с инфекционно-воспалительными заболеваниями; предикторная способность маркера в отношении неблагоприятного течения заболевания, летального исхода у этой категории пациентов остается неопределенной. Необходимы дальнейшие исследования для более полного раскрытия диагностического и прогностического потенциала suPAR в клинической трансплантологии.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено при финансовом обеспечении Республиканского общественного объединения «Белорусское общество нефрологов».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.В. Рапецкая – дизайн клинической части исследования, формирование групп, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста статьи; К.С. Комиссаров концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста рукописи; О.В. Калачик – концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Chan S, Isbel NM, Hawley CM, Campbell SB, Campbell KL, Morrison M, Francis RS, Playford EG, Johnson DW. Infectious Complications Following Kidney Transplantation – A Focus on Hepatitis C Infection, Cytomegalovirus Infection and Novel Developments in the Gut Microbiota. Medicina (Kaunas). 2019;55(10):672. doi: 10.3390/medicina55100672.
2. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. Am J Transplant. 2017;17(4):856–79. doi: 10.1111/ajt.14208.
3. Galindo Sacristán P, Pérez Marfil A, Osorio Moratalla JM, de Gracia Guindo C, Ruiz Fuentes C, Castilla Barbosa YA, García Jiménez B, de Teresa Alguacil J, Barroso Martin FJ, Osuna Ortega A. Predictive factors of infection in the first year after kidney transplantation. Transplant Proc. 2013;45(10):3620–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.009.
4. Shams SF, Eidgahi ES, Lotfi Z, Khaledi A, Shakeri S, Sheikhi M, Bahrami A. Urinary tract infections in kidney transplant recipients 1st year after transplantation. J Res Med Sci. 2017;22:20. doi: 10.4103/1735-1995.200274.
5. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. Dis Markers. 2009;27(3):157–72. doi: 10.3233/DMA-2009-0657.
6. van den Berg VJ, Bouwens E, Umans VAWM, de Maat M, Manintveld OC, Caliskan K, Constantinescu AA, Mouthaan H, Cornel JH, Baart S, Akkerhuis KM, Boersma E, Kardys I. Longitudinally Measured Fibrinolysis Factors are Strong Predictors of Clinical Outcome in Patients with Chronic Heart Failure: The Bio-SHiFT Study. Thromb Haemost. 2019;119(12):1947–55. doi: 10.1055/s-0039-1696973.
7. Hayek SS, Divers J, Raad M, Xu J, Bowden DW, Tracy M, Reiser J, Freedman BI. Predicting Mortality in African Americans With Type 2 Diabetes Mellitus: Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor, Coronary Artery Calcium, and High-Sensitivity C-Reactive Protein. J Am Heart Assoc. 2018;7(9):e008194. doi: 10.1161/JAHA.117.008194.
8. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on urological infections. Arnhem; 2012. 110 p.
9. Ватазин АВ, Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Прокопенко ЕИ, Сюткин ВЕ, Томилина НА. Инфекционные осложнения после трансплантации почки. В: Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, ред. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. с. 761–804. [Vatazin AV, Gautier SV, Moisiuk JG, Prokopenko EI, Siutkin VE, Tomilina NA. Infectious complications after kidney transplantation. In: Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaia NL, editors. Nephrology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. p. 761–804. Russian.]
10. 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):755–62. doi: 10.2215/CJN.11511017.
11. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, Schultz MJ. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. Intensive Care Med. 2012;38(9):1418–28. doi: 10.1007/s00134-012-2613-1.
12. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS, Covajes C, Santonocito C, Cortes DO, Grazulyte D, Gottin L, Vincent JL. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. J Crit Care. 2014;29(1):144–9. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.08.005.
13. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, Yagmur E, Zimmermann H, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. Crit Care. 2011;15(1):R63. doi: 10.1186/cc10037.
14. Kumar P, Kakar A, Gogia A, Waziri N. Evaluation of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) quick test for triage in the emergency department. J Family Med Prim Care. 2019;8(12):3871–5. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_116_19.
15. Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, Aittoniemi J. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. J Intern Med. 2011;270(1):32–40. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02363.x.
16. Virogates. suPAR (monograph) [Internet]. 2019. Available from: https://www.virogates.com/wp-content/uploads/2020/01/20191008_English_suPAR_mongraph_v3.pdf.
17. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(5):375–83. doi: 10.1007/s10096-007-0447-5.
18. Cho SY, Choi JH. Biomarkers of sepsis. Infect Chemother. 2014;46(1):1–12. doi: 10.3947/ic.2014.46.1.1.

Almanac of Clinical Medicine. 2020; 48 (3): 187–192. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-030

SuPAR-based choice of the management strategy in kidney transplant recipients with infection

N.V. Rapetskaya[1] • K.S. Komissarov[1] • O.V. Kalachik[1]

Background: Infectious complications are a major problem in transplantology of today. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) could be one of the markers of infection in kidney transplant recipients. **Aim:** To determine the potential of suPAR implementation into clinical practice to choose the management strategy in kidney graft recipients with infectious complications. **Materials and methods:** We conducted a single center, open-label pilot trial in 30 kidney graft recipients aged above 18 years, with clinical signs of infection (body temperature above 37.5 °C, dysuria or respiratory manifestations). Patients with diabetes mellitus, focal segmental glomerulosclerosis, chronic heart failure and cancer, as well as those with glomerular filtration rate below 15 mL/min/1.73 m^2 were excluded. The patients were divided into 2 groups: those who were hospitalized to the nephrology department and those who were treated as outpatients. **Results:** There was no difference in suPAR levels between the in- and out-patients with kidney transplant and infectious complications (12.8 [10.4; 15] and 10.8 [7.6; 14.5] ng/mL, respectively, p = 0.194). The mean duration of hospitalization for infectious complications was 17.9 ± 10 days. SuPAR levels in the patients with a short in-hospital stay was 12.35 [9.6; 15] ng/mL, being not significantly different from that in the patients who required prolonged hospitalization (15 [10.4; 15] ng/mL, p = 0.347). **Conclusion:** We have made the first attempt to use the permeability factor suPAR in kidney transplant patients with clinical signs of infections at an out-patient visit to decide if they should be hospitalized to the nephrology department for in-patient treatment. The results obtained indicate that the stratification of the risk of death and unfavorable disease course, as well as the recommendations for patient managements developed for the general population, are not applicable to kidney transplant recipients. The results of this pilot trial have shown that high suPAR levels are not always indicative of severe status in the patients with kidney transplant and infectious complications. The predictive value of the marker for unfavorable disease course and death in this patient category remains vague.

Key words: infectious diseases, kidney transplantation, plasminogen activator receptor, suPAR

For citation: Rapetskaya NV, Komissarov KS, Kalachik OV. SuPAR-based choice of the management strategy in kidney transplant recipients with infection. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(3):187–92. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-030.

Received 1 May 2020; revised 26 June 2020; accepted 30 July 2020; published online 14 August 2020

Nadezhda V. Rapetskaya – Nephrologist, Department of Nephrology and Hemodialysis[1]
✉ 23–248 prospekt gazety "Zvyazda", Minsk, 220116, Rebuplic of Belarus.
Tel.: +375 (29) 787 82 56.
E-mail: n.rapetskaja@gmail.com

Kirill S. Komissarov – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Nephrology, Renal Replacement Therapy and Kidney Transplantation[1]

Oleg V. Kalachik – MD, PhD, Professor, Medical Deputy Director, Head of Republican Center of Nephrology, Renal Replacement Therapy and Kidney Transplantation[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8993-0292

[1] Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology; 8 Semashko ul., Minsk, 220045, Republic of Belarus

Funding

The study has been performed with financial support from the Republican public association "Belorussian Society of Nephrologists".

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

N.V. Rapetskaya, design of clinical part of the study, recruitment of the patient groups, data collection, management and analysis, text writing; K.S. Komissarov, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; O.V. Kalachik, the study concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before publication.

Обзор

Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия

Резник О.Н.[1, 2, 3] • Скворцов А.Е.[1, 2] • Мойсюк Я.Г.[4]

Резник Олег Николаевич – д-р мед. наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства[1]; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии хирургического факультета[2]; руководитель отдела трансплантологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2770-1432

✉ 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3А, Российская Федерация. Тел.: +7 (921) 935 51 91. E-mail: onreznik@gmail.com

Скворцов Андрей Евгениевич – канд. мед. наук, врач-хирург, науч. сотр. отдела трансплантологии и органного донорства[1]; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии хирургического факультета[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5205-0331

Мойсюк Ян Геннадиевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии[4]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0002-9183

В настоящее время общепризнано, что аппаратная перфузия позволяет снизить частоту отсроченной функции почечного трансплантата, риск ранней дисфункции печеночного трансплантата. Цель обзора – представить актуальные изменения донорского пула, связанные с превалированием доноров с расширенными критериями; определить направления максимального использования доступных донорских органов за счет их селекции, функциональной реабилитации и модификации на тканевом, клеточном и молекулярном уровне с помощью перфузионных технологий. В статье изложены современные взгляды на механизмы ишемической/реперфузионной травмы донорских органов, обозначены тенденции в решении вопросов сохранения жизнеспособности донорских органов, приведены данные литературы о роли и перспективах перфузионных методов в трансплантации органов. Обосновывается целесообразность комплексного системного подхода к оценке функционального состояния донорского органа с любыми исходными параметрами, дается ряд теоретических положений о внедрении в практику персонифицированного перфузионного подхода для обеспечения доступности трансплантационной помощи.

Ключевые слова: донорство органов, ишемия/реперфузия, аппаратная перфузия донорских органов, трансплантация органов

Для цитирования: Резник ОН, Скворцов АЕ, Мойсюк ЯГ. Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):193–206. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-038.

Поступила 17.07.2020; доработана 24.08.2020; принята к публикации 25.08.2020; опубликована онлайн 16.09.2020

[1] ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3А, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

[3] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

[4] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Одной из основных проблем современной клинической трансплантологии остается дефицит донорских органов. В целом сложившуюся ситуацию можно описать на примере США, где один пациент добавляется в лист ожидания каждые 10 минут, и по состоянию на декабрь 2019 г. было зарегистрировано около 112 тыс. пациентов, ожидающих пересадку того или иного органа. Всего за 2019 г. было проведено 39 718 (35,5% листа ожидания) трансплантаций органов, в том числе от 7397 живых доноров. При этом 7300 (6%, 20 в день) пациентов умерли, не дождавшись органа. Вследствие кризиса, связанного с дефицитом донорских органов, большинство пациентов с хронической терминальной и острой недостаточностью внутренних органов не имеют возможности вовремя получить «новый» орган, не говоря уже о том, что этот дефицит заметно повышает затраты

на лечение и снижает эффективность оказания медицинской помощи (https://www.organdonor.gov/statistics-stories/statistics.html).

Для решения проблемы дефицита донорских почек еще в 2000 г. были расширены допустимые критерии приемлемости доноров (возраст донора ≥ 60 лет или от 50 до 59 лет при наличии двух и более сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет, уровень креатинина в сыворотке крови > 1,5 мг/дл, либо цереброваскулярная болезнь как причина смерти). Такие доноры были названы "expanded criteria donors", или доноры с расширенными критериями (ДРК). К ним в последующем были отнесены и доноры с необратимой остановкой кровообращения, или асистолические доноры (АСД) [1, 2].

Позднее понятие расширенных критериев было распространено и на доноров других солидных органов [3]. Доля ДРК более чем за 15-летний период увеличилась в общем донорском пуле с 15 до 25%, в том числе за счет АСД, которые становятся все более важным источником органов для трансплантации [4].

В настоящее время аппаратная перфузия зарекомендовала себя надежным методом сохранения органов от ДРК. Сигнальной, определившей общую тенденцию научного поиска в области аппаратной перфузии на последующие полтора десятка лет, стоит считать статью L. Brasile и соавт., опубликованную в 2005 г. [5].

В связи с вышесказанным термин «консервация органов», устойчиво используемый трансплантологами, представляется этимологически неточным, поскольку в его основе лежит неверный перевод английского слова "preservation" («сохранение») как «консервация». С учетом превалирования в современном донорском пуле ДРК и все более широкого использования в мировой практике различных перфузионных систем для оценки и повышения качества трансплантатов термин «консервация» (технически – простое холодовое хранение (ПХХ) органа до пересадки в пластиковой емкости с консервирующим раствором) целесообразно постепенно заменить на словосочетание «восстановление и сохранение донорских органов» с возможными дополнительными опциями лечения, модификации или реабилитации донорского органа. Тогда восстановление и сохранение донорских органов можно будет определить как интегративный процесс оценки, восстановления и сохранения жизнеспособности трансплантатов, минимизации эксплантационной ишемической травмы и предотвращения ее реперфузионных последствий, включающий селекцию и ведение донора, сохранение анатомической целостности и энергетических ресурсов органов, аппаратную перфузионную «санацию» микроциркуляторного русла *in situ* и *ex vivo* от продуктов иммунной агрессии, дезактивацию эндотелия, мониторинг параметров перфузии и экспертную оценку качества трансплантата с использованием современных методик (иммуногистохимическое исследование, оценка биомаркеров, молекулярная микроскопия, молекулярно-генетическое исследование апоптоза и др.).

В 2009 г. мы предложили термин «перфузионная реабилитация донорских органов» и в связи с этим наиболее целесообразный, по нашему мнению, сценарий действий при работе с ДРК. После прекращения кровообращения у донора со смертью мозга или необратимой остановкой кровообращения может выполняться перфузия всего эксплантируемого органокомплекса *in situ* с экстракорпоральной оксигенацией. По достижении оптимальных показателей перфузии органов наступает хирургический этап эксплантации на фоне продолжающейся перфузии. Затем следует этап изолированной органоспецифичной перфузии *ex vivo* в целях диагностики состояния органов, их селекции, лечения и реабилитации, принятия решения о возможности трансплантации [6]. Спустя 10 лет после публикации доступность трансплантации по-прежнему ограничена недостаточным количеством донорских органов, но, что самое важное, появилась возможность достаточно объективной оценки функционального состояния органа и его модификации до выполнения трансплантации.

С учетом новых данных о физиологии, биохимии и геномике клеточных процессов в условиях ишемии за последнее десятилетие понимание вопросов сохранения органов претерпело существенные изменения: была введена новая терминология, алгоритмы, смещены акценты в сторону использования методов аппаратной перфузии, а не статического холодового хранения, пересмотрены температурные режимы в пользу нормотермии.

Патофизиология ишемического/реперфузионного повреждения и аппаратная перфузия

Понятие ишемического/реперфузионного повреждения (ИРП) напрямую связано с процессом донорства органов.

Несмотря на то что охлаждение до 4–8 °C (гипотермия) изначально безопасно снижает метаболизм до 10–15% с сохранением жизнедеятельности клеток и тканей, длительная холодовая ишемия приводит к истощению клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) и ускорению гликолиза, а также

к выработке молочной кислоты. Сочетание эффекта увеличения внутриклеточного ацидоза, активации лизосом, повышения уровня свободных пулов Ca^{2+} и Fe^{2+}, а также дисфункции митохондрий способствует формированию прооксидантной среды, усугубляющей раннюю стадию реперфузии. Понимание механизмов повреждения клеток при холодовом хранении лежит в основе разработки консервирующих растворов, а также режимов аппаратной перфузии [7].

Эксперименты и клиническая практика показали, что тяжесть ИРП напрямую связана с продолжительностью тепловой и холодовой ишемии. Даже кратковременная 20-минутная тепловая ишемия печени приводит к уменьшению диаметра синусоид в результате отека клеток эндотелия, что ведет к их тромбозу сразу после реперфузии [8]. Следовательно, восстановление кровообращения в органе в кратчайшие сроки – основной постулат противоишемической защиты трансплантата.

Клеточные реакции при ИРП представляют собой картину асептического воспаления, опосредованного Toll-подобными рецепторами (TLR). В отличие от патогенно-активированного воспаления TLR-рецепторы активируются внутриклеточными факторами и фрагментами внеклеточного матрикса, называемыми паттернами молекулярного повреждения (DAMPs), которые высвобождаются из ишемически поврежденных клеток. DAMPs распознаются врожденными иммунными клетками (макрофагами, лейкоцитами и дендритными клетками), а также фибробластами и эндотелиальными клетками, что приводит к высвобождению свободных радикалов кислорода, секвестрации лейкоцитов и тромбоцитов в эндотелий, миграции нейтрофилов и высвобождению эндогенных медиаторов воспаления [9, 10]. Недавние исследования показали, что ингибирование ядерного и цитоплазматического лигандов TLR-2 и TLR-4 снижает повреждение органа после холодового хранения и тепловой реперфузии. Это демонстрирует возможную взаимную регуляцию про-/противовоспалительных факторов и TLRs. Будущие исследования функции TLR могут помочь глубже понять механизмы, лежащие в основе использования лейкофильтрации, селективной и неселективной абсорбции лейкоцитов при аппаратной перфузии [11].

Еще одним важным фактором, влияющим на ИРП, представляется феномен "no-reflow", который объясняется окклюзией микроциркуляторного русла в результате запуска каскада адгезии лейкоцитов при ишемии [12]. Адгезия лейкоцитов к эндотелию инициируется образованием «рыхлых» контактов (прокатывание лейкоцитов) при замедлении кровотока или его полной остановке. Прилипание лейкоцитов к клеткам эндотелия опосредуется прежде всего трансмембранными рецепторами адгезии – интегринами, селектинами, сосудистой молекулой клеточной адгезии-1 (VCAM-1), межклеточной молекулой адгезии-1 (ICAM-1) [13]. Влияние консервирующих растворов и режимов аппаратной перфузии (создание постоянного потока раствора через орган) на экспрессию молекул адгезии, разобщение «рыхлых» связей лейкоцитов и эндотелия, предотвращение новых актов миграции в паренхиму органов и удаление медиаторов воспаления до реперфузии позволяет существенно снизить рекрутинг иммунных клеток во время запуска кровотока в организме реципиента [14].

Имеются убедительные доказательства того, что тромбоциты участвуют в адгезии эндотелиальных клеток в сотрудничестве с нейтрофилами и лимфоцитами, стимулируют производство свободных радикалов кислорода нейтрофилами/макрофагами, контролируют проницаемость эндотелия и способствуют нейтрофильной инфильтрации. Отличительной особенностью адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам является формирование матрикса, включающего внеклеточные нейтрофильные ловушки и P-селектинопосредованное связывание лейкоцитов, что негативно влияет на функциональное состояние трансплантата [15]. Недавно обнаруженный в тромбоцитах белок HMGB-1 показывает их важность в регуляции образования внеклеточных нейтрофильных ловушек и тромбообразования, опосредованного TLR [16]. Этот механизм обосновывает применение фибринолитиков и антикоагулянтов в составе перфузионного раствора при аппаратной перфузии, что позволяет до момента реперфузии разрушить возникшие и предотвратить образование новых нейтрофильных ловушек [17].

Деградация эндотелиального гликокаликса лежит в основе многих процессов, включая сепсис, травму и ИРП [18]. Образующаяся с помощью гликокаликса сложная сетка – важный фактор, определяющий проницаемость сосудов, – действует как зарядовоселективное «молекулярное сито», пропускающее небольшие молекулы (< 70 кДа) и воду, но отталкивающее негативно заряженные белки плазмы. Нарушение гликокаликса при воспалительных состояниях, в том числе ИРП, приводит к повышению проницаемости, отеку сосудистой стенки и сужению просвета, а недостаток эндотелиального релаксирующего фактора (NO) – к дополнительной вазоконстрикции, что, в свою очередь, ведет к нарушению или полному прекращению микроциркуляции [19]. В то же время эндотелиальный

гликокаликс, наряду с другими сенсорами, действует как индуктор-механотрансмиттер, передающий энергию сдвига, индуцированную потоком, в цитоскелете эндотелия, вызывая выработку NO, который ингибирует рост внутриклеточного кальция в тромбоцитах, тем самым предотвращая активацию и тромбообразование, а также ингибируя пролиферацию моноцитов и транскрипцию молекул адгезии (тромбоцитовые молекулы адгезии, VCAM, ICAM и интегрины CD11/CD18), что играет важную защитную роль микроциркуляции при ИРП. Таким образом, аппаратная перфузия посредством этого механизма приводит к выработке NO во время перфузионного аппаратного сохранения, что потенциально может вести к снижению реперфузионной травмы. Гликокаликс также обеспечивает сосудистую защиту путем «экранирования» эндотелиальных клеток от взаимодействия с циркулирующими тромбоцитами и лейкоцитами (так называемый эффект иммунного камуфляжа), поскольку проекции молекул адгезии физически короче, чем толщина здорового гликокаликса в сосудах, что предотвращает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов [20].

Профилактика локальных и системных нарушений травмы гликокаликса потенциально может стать новой объединяющей мишенью, позволяющей заметно снизить ранние и поздние осложнения, возникающие в результате ИРП у реципиента, а также обеспечить возможности для восстановления донорских органов в процессе аппаратного перфузионного сохранения.

Пока неизвестно, как аппаратная перфузия оказывает свое воздействие на изолированный донорский орган. Скорее всего, она помогает поддерживать функцию эндотелия, позволяет пополнять запасы АТФ и даже может изменять иммуногенность органа [21]. Увеличение продукции окиси азота и улучшение корковой микроциркуляции при аппаратной реперфузии за счет передачи энергии сдвига через гликокаликс ведут к улучшению фосфорилирования NO-синтазы эндотелия [22]. Кроме того, уменьшение степени окислительного стресса и вазоконстрикции, играющее критическую роль в нормальном функционировании сосудов, достигается за счет пульсативного потока, который также сам по себе может оказывать противовоспалительное действие [23].

Оксигенация при гипотермической аппаратной перфузии (ГАП) восстанавливает содержание АТФ в почках и печени [24]. В печени при проведении ГАП с оксигенацией обратимо подавляется митохондриальный окислительный метаболизм после ПХХ, уменьшается высвобождение реактивных форм кислорода из митохондрий при реперфузии с торможением многочисленных внутриклеточных и внеклеточных процессов, в том числе провоспалительных и иммунных [25]. Что касается перфузии на основе крови, есть данные, свидетельствующие о том, что элиминация лейкоцитов и тромбоцитов снижает воспалительную реакцию и уменьшает степень апоптоза клеток [26, 27].

Современное состояние вопросов аппаратной перфузии органов донора

В 2016 г. S.A. Karangwa и соавт. предложили единую номенклатуру температурных диапазонов, которая значительно облегчила сравнение результатов различных исследований. В основу номенклатуры легли исследования аппаратной перфузии печени, хотя те же самые понятия применимы и к другим органам. Таким образом, были выделены следующие температурные режимы: ГАП (0–12 °C), аппаратная перфузия в среднем диапазоне температур (13–24 °C), субнормотермическая перфузия (25–34 °C), нормотермическая перфузия (35–38 °C). Принципиальными различиями методов аппаратной перфузии следует также считать выбор перфузата (кровь или консервирующий раствор), наличие или отсутствие оксигенации перфузата [28, 29].

Нормотермическая регионарная перфузия *in situ*

Протоколы изъятия органов от АСД варьируются в зависимости от законодательной базы той или иной страны/региона. В одних протоколах после констатации смерти сердечно-легочная реанимация продолжается до момента начала перфузии органов (холодовой проточной или аппаратной), в том числе с помощью механических устройств для непрямого массажа сердца, тогда как в других этого не делается [30]. Так, наши наблюдения показали возможность успешной пересадки почек после длительного периода полного отсутствия кровообращения (более 90 минут) при условии системной гепаринизации после констатации смерти [31].

Несмотря на расширение практики получения органов от АСД, процент отказов от пересадки таких органов остается неизменно более высоким по сравнению с таковым при получении органов от доноров со смертью мозга: 16,7% в Великобритании, 21,9% в Нидерландах, 23,9% в Бельгии, 36,5% в Испании и 44,7% во Франции. В связи с этим было предложено использовать нормотермическую регионарную перфузию (НРП), или «нормотермическую экстракорпоральную мембранную оксигенацию» (НЭКМО).

Впервые НЭКМО была описана в 1997 г. в Испании [32] как эффективный метод сохранения органов у «внегоспитальных» АСД [33, 34]. Сегодня наиболее часто НЭКМО используется на территории европейских государств, эффективно заменяя холодовую перфузию *in situ*. Региональная перфузия представляет собой изолированную аппаратную перфузию комплекса органов брюшной полости через бедренные сосуды с применением ограничения региона перфузии с помощью окклюзирующего баллонного катетера, установленного в грудном отделе аорты на уровне диафрагмы. Контур перфузии состоит из венозного резервуара, насоса, оксигенатора и теплообменника для поддержания определенной температуры.

С внедрением НЭКМО в клиническую практику существенно улучшились показатели выживаемости трансплантатов, полученных от «внегоспитальных» и «внутригоспитальных» АСД.

В 2019 г. C.J.E. Watson и соавт. представили результаты исследований применения двухчасовой НРП абдоминального региона у «внутригоспитальных» АСД после контролируемой остановки кровообращения. Медиана времени от констатации смерти до начала НЭКМО составила 16 мин (диапазон 10–23 мин), медиана времени первичной тепловой ишемии – 26 мин (диапазон 13–48 мин). Для оценки 43 трансплантатов печени использовали контроль динамики показателей аланинаминотрансферазы и лактата во время перфузии, макроскопическую оценку печени, почек, тонкой кишки, слизистой оболочки желчного пузыря и кровотока в желчном протоке. После анализа результатов было сделано заключение, что оценка кровотока в печеночной артерии, воротной вене, артерии желчного протока наряду с динамикой аланинаминотрансферазы и лактата служат достоверными предикторами эффективного восстановления печени после пересадки. Существенно, что НЭКМО позволяет исключить возникновение ишемической холангиопатии после трансплантации (таких случаев зафиксировано не было). Стриктуры холедоха наблюдались в 7% случаев, а общая выживаемость трансплантатов составила 97,7% [35].

A.J. Hessheimer и соавт. (2019) сравнили опыт применения НЭКМО (42%) с методикой «быстрой лапаротомии» у «внутригоспитальных» АСД, включавший результаты 152 трансплантаций печени, выполненных в Испании с 2012 по 2016 г., и показали превосходство НЭКМО в отношении снижения частоты билиарных осложнений до 8% и первичной дисфункции трансплантатов до 21%. При этом было зафиксировано только 2 первично нефункционирующих трансплантата. По мнению авторов, для адекватного восстановления органов было достаточно 60–120 минут НЭКМО [36].

В том же году F. del Río и соавт. опубликовали результаты анализа 517 пересадок почки от 288 «внегоспитальных» АСД, где доля первично нефункционирующих трансплантатов составила 10%, а частота отсроченной функции трансплантата (ОФТ) – 76%, при этом общая годичная выживаемость трансплантатов составила 87%. В соответствии с Cox-моделью риск потери трансплантата в течение первого года после пересадки значительно увеличивали следующие факторы: возраст донора ≥ 60 лет, стандартная холодовая перфузия почек *in situ* вместо нормотермической или гипотермической региональной перфузии с использованием ЭКМО и ретрансплантация [37].

В исследовании J. Demiselle и соавт. (2016) по оценке результатов пересадок почек после применения 60-минутной аппаратной перфузии у «внегоспитальных» АСД (общее количество реципиентов = 50) в сравнении с трансплантациями от доноров с расширенными (n = 57) и стандартными (n = 102) критериями показано, что 94% выживаемость трансплантатов была ассоциирована с группой ДРК. При проведении многофакторного анализа НЭКМО была ассоциирована с низким риском развития отсроченной функции и скоростью клубочковой фильтрации больше 40 мл/мин/1,73 м^2 [38].

Наш опыт работы с «внутригоспитальными» (n = 29) и «внегоспитальными» (n = 16) АСД показал необходимость использования неселективной лейкофильтрации за счет высокопоточного лейкоцитарного фильтра во время (94%) ЭКМО, а также применения тромболитиков (например, стрептокиназы), антикоагулянтов (например, гепарина сульфата) и высоких доз метилпреднизолона в составе перфузата. Пятилетняя выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов от «внутригоспитальных» АСД составила 96,5 и 82,8% соответственно. Необходимо отметить, что мы использовали режим субнормотермии (25–34 °C), и при этом не встретили в литературе сообщений о клиническом применении дополнительных медикаментозных препаратов, лейкофильтрации и абсорбции для модификации органов в процессе регионарной перфузии в теле донора [39, 31].

В целом место НРП в перечне методов сохранения донорских органов, как в организме донора, так и при изолированной перфузии, можно определить, опираясь на публикацию китайских авторов, в которой сообщается об использовании режима нормотермии и искусственного кровообращения от момента перфузии в теле донора до момента

пересадки, получившего название "ischemia-free liver transplantation". Авторы считают, что данный протокол позволит минимизировать ИРП, исключая повреждение в процессе тепловой и холодовой ишемии [40].

Аппаратная перфузия изолированных органов *ex vivo*

Аппаратная перфузия почек

Спустя 30 лет после пионерских экспериментов A. Carrel и С. Брюхоненко, благодаря прорывным работам T. Starzl (1963–1967) и F. Belzer (1964–1968) ГАП органов с использованием плазмы или крови стала клинической реальностью.

Эффективность использования ГАП почек была не раз доказана в многоцентровых исследованиях, особенно в отношении ДРК. Так, крупнейший метаанализ 18 рандомизированных исследований (более 2200 перфузированных трансплантатов), которые были посвящены сравнению ПХХ и ГАП с использованием устройства LifePort (Organ Recovery Systems, США), показал, что ГАП с низким перфузионным давлением (20–30 мм рт. ст.) достоверно снижает частоту ОФТ и улучшает отдаленную выживаемость [41, 42].

Продолжая обсуждение ГАП почек, можно привести пример проспективного исследования с целью анализа ее влияния на исходы пересадок почек от ДРК со смертью мозга. Удивительно, но в этой когорте ГАП не показала существенного влияния на ОФТ. Фактически «традиционные» маркеры, такие как время холодовой ишемии, повторная трансплантация, оказались независимыми факторами, влияющими на начальную функцию почек после пересадки. Однако, несмотря на малую выборку пациентов, для почек от ДРК было характерно значительное преимущество с точки зрения годичной выживаемости, особенно у пациентов с развитием ОФТ после аппаратной перфузии, по сравнению с группой с ПХХ [42, 43].

Продолжительность времени холодового хранения и его воздействие как раз и являются той точкой приложения, где нормотермическая аппаратная перфузия (НАП) может потенциально оказать значительное воздействие на результаты пересадок. Клинический и экспериментальный опыт, накопленный к настоящему времени, показал многообещающие результаты, свидетельствующие о том, что НАП представляет собой полноценную альтернативу ПХХ и ГАП. Убедительные данные, демонстрирующие превосходство НАП над ПХХ в сохранении почек, основаны на серии клинических и экспериментальных исследований группы из Кембриджского университета [44–48]. Ею же инициировано многоцентровое исследование в Великобритании с целью изучения влияния НАП почек, полученных от АСД, на развитие ОФТ [49].

В клинической трансплантации до сих пор не применяется метод продленной НАП почек. Обнадеживающие результаты использования длительной НАП почек были получены J.M. Kaths и соавт. (2017) в Университете Торонто при помощи экспериментальной свиной модели. Показано, что более длительные периоды НАП (до 16 ч) превосходят ПХХ и кратковременную НАП с точки зрения как морфологического повреждения (канальцевого некроза), так и посттрансплантационной функции органов [50].

Первые результаты длительной НАП не пересаженных почек человека были опубликованы A. Weissenbacher и соавт. в 2019 г. и показали, что применение 24-часовой НАП с использованием полностью автоматизированного прототипа позволяет сохранять и даже улучшать морфологическую структуру почек [51].

Вопрос по поводу места НАП в рамках всего процесса сохранения почек, скорее всего, в комбинации с непрерывной НАП как в организме донора, так и на этапе изолированной перфузии до момента пересадки или предтрансплантационной НАП остается открытым.

Исключение периода холодовой ишемии и его негативного влияния на результат трансплантации с возможностью оценки жизнеспособности должно помочь в принятии решения относительно «приемлемости» органа [52].

Аппаратная перфузия печени

До изобретения способа простого холодового хранения в начале 1970-х гг. аппаратная перфузия донорских органов была золотым стандартом сохранения печеночных трансплантатов [53, 54].

Глобальный дефицит донорских органов в течение двух последних десятилетий привел к увеличению количества случаев изъятия печени от ДРК. Это трансплантаты, полученные от доноров с необратимой остановкой кровообращения, выраженным стеатозом печени (более 30%), от пожилых доноров, а также трансплантаты с длительным периодом холодового хранения. Такие донорские органы более восприимчивы к ишемической травме в процессе холодового хранения, что может существенно увеличивать риск развития ранней дисфункции трансплантата и осложнений со стороны желчных путей в послеоперационном периоде [55].

J.V. Guarrera и соавт. (2015) и P. Dutkowski и соавт. (2015) при пересадке печени от ДРК, включая АСД,

после ГАП с оксигенацией независимо и синхронно показали значительные преимущества метода перед ПХХ в плане снижения частоты ишемической холангиопатии и увеличения годичной выживаемости трансплантатов [56, 57]. Интересно, что R. van Rijn и соавт. продемонстрировали 11-кратное увеличение содержания клеточного АТФ в течение двухчасовой оксигенированной двойной ГАП (артериальной и портальной) [58].

В недавних исследованиях X. Muller и соавт., A. Schlegel и соавт. демонстрируется значимый потенциал ГАП с оксигенацией для достижения впечатляющих результатов трансплантаций печени от АСД – 94% пятилетней выживаемости трансплантатов [59, 60]. Однако эти исследования ограничены использованием ретроспективных данных для контрольных групп.

Комбинация ГАП и НАП печени, по мнению Y.L. Boteon и соавт., может снижать уровень провоспалительных медиаторов в органе, а также способствовать лучшему восстановлению метаболизма и функции пересаженной печени [61].

Потенциальная роль ГАП в оценке жизнеспособности печени остается недоказанной, особенно в отношении терапевтического воздействия на орган, а также проведения перфузии стеатотической печени [56]. Так, Q. Liu и соавт. в эксперименте на крысах показали возможность снижения степени стеатоза после субнормотермической аппаратной перфузии до 20 °C [62].

Отметим: из-за высокого метаболизма в условиях нормотермии печень требует усиленного снабжения кислородом, которое не может быть достигнуто лишь за счет гипербарической оксигенации перфузата (через половолоконный мембранный оксигенатор) [63].

В идеале НАП необходимо начинать сразу же после извлечения органа, чтобы избежать любого дополнительного холодового ишемического повреждения. Это подтверждается экспериментальными исследованиями на свиньях, которые продемонстрировали, что ПХХ до проведения НАП увеличивает повреждение печени и ухудшает ее метаболическую функцию после трансплантации [64].

Недавно было опубликовано первое европейское многоцентровое рандомизированное клиническое исследование [65]. В нем сопоставлены результаты трансплантаций 121 печени после НАП с использованием аппарата Metra™ (OrganOx, Великобритания) и 101 после ПХХ. Исследование показало значительное снижение пикового значения аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови реципиента в группе НАП, что свидетельствует о меньшей степени ИРП.

В исследовании C.J. Watson и соавт. (2017) улучшение ранней функции печени после НАП происходило при значительно более длительном времени холодового хранения, что следует признать существенным преимуществом использования НАП [66].

Способность НАП повышать коэффициент использования органов от субоптимальных доноров до 50%, скорее всего, связана с возможностью объективизировать оценку функции печени во время НАП до трансплантации, что повышает уверенность хирурга-трансплантолога, несмотря на исходно высокие донорские риски [67].

Снижение лактата, восстановление метаболизма глюкозы, поддержание pH, выделение желчи и снижение уровня трансаминаз во время НАП были определены как предикторы благоприятного исхода трансплантации и получили название «Кембриджские критерии». Кембриджская группа также недавно изучила состав желчи и показала, что pH желчи, концентрация глюкозы и бикарбоната более показательны в качестве маркеров повреждения желчных протоков, чем объем выделяемой желчи [68–70].

Первые результаты применения субнормотермической перфузии трансплантатов печени *ex vivo*, от пересадки которых решено было отказаться, представлены B.G. Bruinsma и соавт. [71]. Авторы наблюдали увеличение внутриклеточной АТФ во время перфузии даже после продолжительного ПХХ (8–15 ч). Было отмечено усиление метаболической активности в течение первого часа «согревания» трансплантата, что подтверждено повышением поглощения кислорода, нормализацией уровня лактата и восстановлением АТФ, а также секрецией мочевины и альбумина. В то же время маркеры повреждения клеток увеличились умеренно.

НАП выступает потенциальной платформой для структурной и функциональной реабилитации донорской печени *ex situ* при исходном наличии жировой болезни (стеатоза) [18, 72].

Аппаратная изолированная перфузия легких

Клиническое применение НАП легких *ex vivo* было изучено в 1980-х гг. R.L. Hardesty и B.P. Griffith (1987), но от широкого ее использования было решено отказаться ввиду высокой летальности в результате применения [73].

Первая трансплантация легкого от АСД после аппаратной перфузии *ex vivo* проведена в Швеции под руководством S. Steen в 2001 г. [74]. Спустя несколько лет австрийская группа под руководством W. Klepetko сообщила уже о 13 случаях трансплантации легких от ДРК после изолированной

перфузии [75]. В исследовании S. Lindstedt и соавт. (2011) через 2 года после пересадки легких с применением перфузии *ex vivo* выживаемость реципиентов составила 66,7% [76].

Важные клинические результаты перфузии легких *ex vivo* были получены также командой из Торонто. M. Cypel и соавт. (2012) проанализировали 50 пересадок легких после аппаратной изолированной перфузии. В результате было показано, что после перфузии легких средний уровень PaO_2/FiO_2 повысился с 334 до 400 мм рт. ст. Частота дисфункций легочных трансплантатов, время до экстубации после операции и выживаемость через 30 дней были сопоставимы с контрольной группой [77]. В 2015 г. эта же команда опубликовала результаты пятилетнего наблюдения 63 реципиентов легких после изолированной аппаратной перфузии, при этом выживаемость реципиентов и качество их жизни были сопоставимы с обычными трансплантациями, выполненными за тот же период наблюдения [78].

После новаторских работ шведских и канадских ученых другие группы начали реализацию собственных программ изолированной перфузии легких, используя либо протокол Лунда (Швеция) [79–81], либо протокол Торонто (Канада) [82–84]. Первый французский опыт (госпиталь Foch) был представлен в 2014 г. После 32 процедур аппаратной перфузии легких, от которых исходно отказались 11 французских центров трансплантации, была пересажена 31 пара легких с годичной выживаемостью 93%, в сравнении с 91% у 81 реципиента обычных легких [83].

Несмотря на отсутствие достоверных преимуществ метода аппаратной перфузии *ex vivo*, его дороговизну, сложность в исполнении, большинство авторов приходят к выводу, что перфузия легких *ex vivo* незаменима для оценки качества трансплантатов в случае использования ДРК и АСД, особенно когда нет полной клинической информации о состоянии легких на момент смерти. Кроме того, этот метод перспективен для «лечебных» перфузий «поврежденных» изолированных легких с целью их модификации как на гистоморфологическом, так и на молекулярно-генетическом уровне с использованием мезенхимальных стволовых клеток [85–87].

Аппаратная перфузия сердца

С тех пор как C. Barnard в 1967 г. впервые пересадил сердце человеку от донора с необратимой остановкой кровообращения [88], сохраняется научный и клинический интерес к аппаратной перфузии сердца *ex vivo*.

Недавние доклинические исследования с ГАП подтверждают, что она обеспечивает превосходную сохранность донорского сердца по сравнению с ПХХ с точки зрения функции левого желудочка, целостности кардиомиоцитов и запасов энергии [89, 90]. Аппарат для ГАП сердца был разработан и апробирован в эксперименте на свиньях, после чего выполнена первая успешная пересадка человеческого сердца с его использованием [91].

В нескольких экспериментальных исследованиях была проведена оценка эффективности НАП донорского сердца оксигенированной кровью для поддержания стабильного метаболизма в миокарде [92, 93]. Повышенный уровень лактата в исходе аппаратной перфузии был значимым предиктором первичной дисфункции трансплантата [94]. НАП сердца *ex vivo* в течение 12 часов показала потенциальную возможность восстановления функции сердца и сохранения функции эндотелиальных клеток [95, 96].

Эти исследования положили начало разработке клинических устройств для перфузии сердца *ex vivo*. Компанией Organ Care System было предложено первое и на данный момент единственное современное клиническое устройство, способное поддерживать работу донорского сердца вне организма в физиологическом состоянии перед трансплантацией, – OCS™ Heart (TransMedics, США).

В 2015 г. A. Ardehali и соавт. сообщили о результатах первого клинического исследования (PROCEED II) в области трансплантации сердца для оценки эффективности и безопасности этой новой технологии. В исследование 10 центров трансплантации сердца в США и Евросоюзе были включены реципиенты донорских сердец, перфузированных либо с помощью аппарата OCS (n = 67), либо с помощью ПХХ (n = 63). Показано, что выживаемость пациентов в течение 30 дней составила 94 и 97% соответственно (p = 0,45). Восемь (13%) пациентов в группе OCS и 9 (14%) в группе холодового хранения имели серьезные осложнения [97]. Однако в редакционном комментарии журнала “Lancet” клиническая ценность этой новой технологии для стандартного сохранения сердца была поставлена под сомнение. Некоторые сердца, которые первоначально признавались приемлемыми для трансплантации, в конечном итоге не были пересажены. Кроме того, в этом случае требуется дополнительная хирургическая и техническая поддержка, оборудование и надлежащая транспортировка, которые неизбежно имеют более высокую стоимость, чем те, которые необходимы для ПХХ [98].

В то же время сторонники аппаратной перфузии считают, что перфузия сердца *ex situ* способна

повысить жизнеспособность донорских органов за счет уменьшения ишемической травмы, зависящей от времени холодовой и тепловой ишемии [99].

Недавний успех клинической трансплантации сердца от доноров после остановки кровообращения повысил интерес к НАП сердца *ex vivo* в качестве инструмента, позволяющего оценить до трансплантации восстановление сердца после гипоксической остановки и последующую его функциональную работоспособность [93]. Имеются сообщения о серии случаев трансплантации сердца от доноров после остановки кровообращения с удовлетворительной выживаемостью трансплантатов и реципиентов на ранних сроках после пересадки [100, 101].

S.S.L. Tsui и G.C. Oniscu (2017) сообщили о новом методе оценки эффективности работы сердца, восстановленного у донора с остановкой кровообращения. Расширенная торакоабдоминальная НРП с помощью веноартериальной ЭКМО позволяет осуществить метаболическое и функциональное восстановление и последующую оценку «остановившегося» сердца в теле донора. Выдвигается предположение, что торакоабдоминальная НРП в будущем может стать новым золотым стандартом в оценке и использовании органов от АСД [102].

Перспективы применения аппаратной перфузии

По-видимому, взрывной рост интереса к аппаратным перфузионным методам в области сохранения органов, о чем свидетельствует возрастающее число публикаций, базирующихся на клинических исследованиях, уже в ближайшее время позволит использовать эти технологии рутинно. Вопрос применения аппаратной перфузии торакальных органов остается открытым. По результатам текущих исследований в ближайшее время будет понятно место аппаратной перфузии *ex vivo* и *in situ* в оценке как функционального состояния, так и возможного лечения жизненно важных экстраренальных органов.

Особый интерес вызывает возможность использования во время перфузии новых лекарственных препаратов для восстановления и иммуномодуляции поврежденных органов. Наиболее перспективным в этом отношении представляется использование нормотермических режимов и воспроизведение или моделирование физиологических условий. Кроме того, НАП может стать платформой для изучения и снижения иммуногенности органа, что позволит индивидуализировать режимы иммуносупрессии в соответствии с исходным статусом реципиента. Такой подход даст возможность использовать биологические молекулы, стволовые клетки или гены на уровне изолированного органа и влиять на результат пересадки еще до ее выполнения. В отношении разрушительного каскада молекулярных событий ИРП оптимальной системой для его предотвращения также могла бы служить НАП с таргетной доставкой лекарственных препаратов на основе наночастиц [103].

Метод НРП в теле донора, вероятнее всего, будет либо связующим звеном между несколькими методами сохранения, либо использоваться для подготовки органов до момента изъятия путем удаления факторов и медиаторов повреждения, выделяющихся в процессе умирания как у ДСМ, так и у АСД [52].

Консолидирующим направлением в отношении использования аппаратной перфузии следует считать работу, которая была реализована в 2014 г. учеными B.A. Whitson и S.M. Black из Университета штата Огайо. Они предложили концепцию создания региональных центров оценки и восстановления органов, которая при нынешних достижениях в области аппаратной перфузии, молекулярной биологии и биомедицинской инженерии приведет к следующей эволюционной ступени в трансплантации органов [104].

Потенциал системного подхода применения технологии *ex vivo* был недавно проиллюстрирован работой C.H. Wigfield и соавт., где поврежденные донорские легкие были транспортированы в центр восстановления и сохранения органов в Университете Торонто, а затем после их оценки с помощью аппаратной перфузии *ex vivo* перемещены обратно в центр трансплантации и успешно пересажены. Общее время ишемии при этом составило 15 ч 20 мин [105].

Заключение

Из-за усугубляющегося глобального дефицита донорских органов трансплантационное сообщество продолжает вносить изменения в стратегию дооперационной селекции доноров, получения, распределения и сохранения органов, что в целом создает предпосылки для использования альтернативных источников донорских органов. К основным ограничениям жизнеспособности трансплантатов, полученных от ДРК или АСД, относятся прижизненные дегенеративные изменения, связанные с возрастом донора и сопутствующими заболеваниями (фиброз интерстиция, гломерулосклероз, атеросклеротическое поражение артериол, жировой гепатоз и др.) и ИРП, неизбежно сопровождающие эксплантацию и пересадку органов. Эти повреждения могут значительно снижать потенциал

восстановления функции таких органов и их долгосрочную выживаемость. Таким образом, медицинское решение вопроса дефицита донорских органов сейчас в основном сводится к внедрению технологий, позволяющих модифицировать любой поврежденный и/или измененный донорский орган, от использования которого ранее было принято отказываться, до состояния приемлемости его для трансплантации. Необходимость смены парадигмы в донорстве органов, заключающейся в рутинном использовании портативных аппаратов восстановления кровообращения *in situ* в организме скончавшегося человека и *ex vivo* для реанимации и лечения органов перед их пересадкой, очевидна. Прежняя модель ПХХ трансплантатов постепенно уступает место применению различных перфузионных методов восстановления и сохранения жизнеспособности донорских органов. Недавно опубликованные систематические обзоры и метаанализы убедительно свидетельствуют о преимуществах ГАП в отношении ОФТ, краткосрочной и длительной выживаемости почечных трансплантатов [106–108]. Возможно, в недалеком будущем трансплантационные центры будут оснащены парком аппаратов для перфузии органов с индивидуализацией схем перфузионной реабилитации в зависимости от вида и состояния органа, что позволит объективно прогнозировать исход трансплантации еще до ее выполнения.

Несколько компаний в настоящее время вывели на медицинский рынок аппараты для обеспечения перфузии *ex vivo* для таких органов, как легкие, сердце, печень или почки. Эти устройства могут использоваться в том числе и для транспортировки органов, что создает условия для их гипотермического или нормотермического сохранения сразу же после изъятия, а также непрерывного мониторинга и оценки функции трансплантата на пути от донора к реципиенту. Они продемонстрировали обнадеживающие результаты в экспериментальных и клинических исследованиях трансплантации печени [109–111]. Нормотермическая аппаратная перфузия – перспективная научно-практическая платформа, которая позволяет проводить предтрансплантационную функциональную оценку и восстановление донорских органов, тем самым обеспечивая более эффективное использование трансплантатов и улучшая результаты трансплантаций. Безусловно, сохраняется потребность в проведении дальнейших крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. Am J Transplant. 2003;3 Suppl 4:114–25. doi: 10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x.
2. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, Garrity ER, Roberts JP, Wynn JJ, Metzger RA, Freeman RB, Port FK, Merion RM, Love RB, Busuttil RW, Delmonico FL. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. Am J Transplant. 2002;2(8): 701–11. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.20804.x.
3. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, Foutz J, Wainright JL, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2020;20 Suppl s1:20–130. doi: 10.1111/ajt.15672.
4. Chen SS, Pankratz VS, Litvinovich I, Al-Odat RT, Unruh ML, Ng YH. Expanded Criteria Donor Kidneys With Kidney Donor Profile Index ≤ 85%: Are We Doing Enough to Counsel Our Patients? Transplant Proc. 2020;52(1):54–60. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.11.005.
5. Brasile L, Stubenitsky BM, Haisch CE, Kon M, Kootstra G. Repair of damaged organs in vitro. Am J Transplant. 2005;5(2):300–6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00682.x.
6. Багненко СФ, Мойсюк ЯГ, Скворцов АЕ, Резник ОН. Реабилитация донорских органов. Направление в консервации или новая парадигма трансплантологии? Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009;11(3):17–29. doi: 10.15825/1995-1191-2009-3-17-29. [Bagnenko SF, Moysyuk YG, Skvortsov AE, Reznik ON. [Rehabilitation of organ from deceased donors. New preservation trend or new paradigm in transplantology?]. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2009;11(3):17–29. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2009-3-17-29.]
7. van Golen RF, Reiniers MJ, Olthof PB, van Gulik TM, Heger M. Sterile inflammation in hepatic ischemia/reperfusion injury: present concepts and potential therapeutics. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(3):394–400. doi: 10.1111/jgh.12072.
8. Vollmar B, Glasz J, Post S, Menger MD. Role of microcirculatory derangements in manifestation of portal triad cross-clamping-induced hepatic reperfusion injury. J Surg Res. 1996;60(1): 49–54. doi: 10.1006/jsre.1996.0009.
9. Land WG. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human Diseases: Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. Sultan Qaboos Univ Med J. 2015;15(2):e157–70.
10. Olschewski P, Hunold G, Eipel C, Neumann U, Schöning W, Schmitz V, Vollmar B, Neuhaus P, Puhl G. Improved microcirculation by low-viscosity histidine-tryptophan-ketoglutarate graft flush and subsequent cold storage in University of Wisconsin solution: results of an orthotopic rat liver transplantation model. Transpl Int. 2008;21(12):1175–80. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00741.x.
11. Jassem W, Xystrakis E, Ghnewa YG, Yuksel M, Pop O, Martinez-Llordella M, Jabri Y, Huang X,

Lozano JJ, Quaglia A, Sanchez-Fueyo A, Coussios CC, Rela M, Friend P, Heaton N, Ma Y. Normothermic Machine Perfusion (NMP) Inhibits Proinflammatory Responses in the Liver and Promotes Regeneration. Hepatology. 2019;70(2):682–95. doi: 10.1002/hep.30475.

12. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. J Surg Res. 1998;80(2): 210–20. doi: 10.1006/jsre.1998.5426.
13. Bełtowski J, Jamroz-Wiśniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. Molecules. 2014;19(12):21183–99. doi: 10.3390/molecules191221183.
14. Worku D, Laluf S, McGee J, Goswami M, VanMeter K, Slakey DP. P-selectin expression in cold preserved kidneys in University of Wisconsin and histidine-tryptophan-ketoglutarate solutions. J Surg Res. 2011;169(1):125–31. doi: 10.1016/j.jss.2009.09.021.
15. Selzner N, Selzner M, Jochum W, Amann-Vesti B, Graf R, Clavien PA. Mouse livers with macrosteatosis are more susceptible to normothermic ischemic injury than those with microsteatosis. J Hepatol. 2006;44(4):694–701. doi: 10.1016/j.jhep.2005.07.032.
16. Koneru B, Dikdan G. Hepatic steatosis and liver transplantation current clinical and experimental perspectives. Transplantation. 2002;73(3): 325–30. doi: 10.1097/00007890-200202150-00001.
17. Demos DS, Iyengar A, Bryner BS, Gray BW, Hoffman HR, Cornell MS, Wilkinson JE, Mazur DE, Bartlett RH, Punch JD, Rojas-Peña A. Successful Porcine Renal Transplantation After 60 Minutes of Donor Warm Ischemia: Extracorporeal Perfusion and Thrombolytics. ASAIO J. 2015;61(4): 474–9. doi: 10.1097/MAT.0000000000000228.
18. Banan B, Watson R, Xu M, Lin Y, Chapman W. Development of a normothermic extracorporeal liver perfusion system toward improving viability and function of human extended criteria donor livers. Liver Transpl. 2016;22(7):979–93. doi: 10.1002/lt.24451.
19. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(3):389–402. doi: 10.1111/bcp.12629.
20. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature. 1990;346(6283):425–34. doi: 10.1038/346425a0.
21. Stone JP, Sevenoaks H, Sjöberg T, Steen S, Yonan N, Fildes JE. Mechanical removal of dendritic cell-generating non-classical monocytes via ex vivo lung perfusion. J Heart Lung Transplant. 2014;33(8):864–9. doi: 10.1016/j.healun.2014.03.005.
22. Chatauret N, Coudroy R, Delpech PO, Vandebrouck C, Hosni S, Scepi M, Hauet T. Mechanistic analysis of nonoxygenated hypothermic machine perfusion's protection on warm ischemic kidney uncovers greater eNOS phosphorylation and vasodilation. Am J Transplant. 2014;14(11): 2500–14. doi: 10.1111/ajt.12904.
23. Gallinat A, Fox M, Lüer B, Efferz P, Paul A, Minor T. Role of pulsatility in hypothermic reconditioning of porcine kidney grafts by machine perfusion after cold storage. Transplantation. 2013;96(6):538–42. doi: 10.1097/TP.0b013e31829c24e2.
24. Buchs JB, Lazeyras F, Ruttimann R, Nastasi A, Morel P. Oxygenated hypothermic pulsatile perfusion versus cold static storage for kidneys from non heart-beating donors tested by inline ATP resynthesis to establish a strategy of preservation. Perfusion. 2011;26(2):159–65. doi: 10.1177/0267659110387184.
25. Schlegel A, Kron P, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic Oxygenated Perfusion (HOPE) downregulates the immune response in a rat model of liver transplantation. Ann Surg. 2014;260(5):931–7; discussion 937–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000000941.
26. Hosgood SA, van Heurn E, Nicholson ML. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? Transpl Int. 2015;28(6):657–64. doi: 10.1111/tri.12319.
27. Naesens M, Sarwal MM. Molecular diagnostics in transplantation. Nat Rev Nephrol. 2010;6(10): 614–28. doi: 10.1038/nrneph.2010.113.
28. Karangwa SA, Dutkowski P, Fontes P, Friend PJ, Guarrera JV, Markmann JF, Mergental H, Minor T, Quintini C, Selzner M, Uygun K, Watson CJ, Porte RJ. Machine Perfusion of Donor Livers for Transplantation: A Proposal for Standardized Nomenclature and Reporting Guidelines. Am J Transplant. 2016;16(10):2932–42. doi: 10.1111/ajt.13843.
29. Petrenko A, Carnevale M, Somov A, Osorio J, Rodríguez J, Guibert E, Fuller B, Froghi F. Organ Preservation into the 2020s: The Era of Dynamic Intervention. Transfus Med Hemother. 2019;46(3):151–72. doi: 10.1159/000499610.
30. British Transplantation Society, Intensive Care Society. Donation after Circulatory Death: report of a consensus meeting [Internet]. 2010 Jun. Available from: https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1360/donation-after-circulatory-death-dcd_consensus_2010.pdf.
31. Скворцов АЕ, Логинов ИВ, Кукушкин АА, Ананьев АН, Кутенков АА, Кузьмин ДО, Дайнеко ВС, Ульянкина ИВ, Шиганов МЮ, Резник ОН. Доноры с необратимой остановкой сердца: полноценный ресурс ренальной трансплантации. Нефрология. 2016;20(6): 90–100. doi: 10.24884/1561-6274-2016-20-6-8-17. [Skvortsov AE, Loginov IV, Kukushkin AA, Ananiev AN, Kutenkov AA, Kuzmin DO, Daineko VS, Uljyankina IV, Shiganov MY, Reznik ON. [Donors with cardiac death: full resource of kidney transplantation]. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016;20(6):90–100. Russian. doi: 10.24884/1561-6274-2016-20-6-8-17.]
32. Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Njoku MJ, Kuo PC, Bartlett ST. Successful emergency transplantation of a liver allograft from a donor maintained on extracorporeal membrane oxygenation. Transplantation. 1997;63(6):910–1. doi: 10.1097/00007890-199703270-00021.
33. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, Corinne A, Muehlbacher F, Brezovsky P, Costa AN, Rozental R, Matesanz R; European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation. Council of Europe (CD-P-TO). Current situation of donation after circulatory death in European countries. Transpl Int. 2011;24(7):676–86. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01257.x.
34. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, Paredes D, Rodríguez C, Fuster J, Navasa M, Rimola A, Taurá P, García-Valdecasas JC. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. Am J Transplant. 2012;12(1): 162–70. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03834.x.
35. Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, Crick K, Wigmore SJ, Fear C, Cornateanu S, Randle LV, Terrace JD, Upponi S, Taylor R, Allen E, Butler AJ, Oniscu GC. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. Am J Transplant. 2019;19(6):1745–58. doi: 10.1111/ajt.15241.
36. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruíz P, Gastaca M, Rivas JI, Gómez M, Sánchez B, Santoyo J, Ramírez P, Parrilla P, Marín LM, Gómez-Bravo MÁ, García-Valdecasas JC, López-Monclús J, Boscá A, López-Andújar R, Fundora-Suárez J, Villar J, García-Sesma Á, Jiménez C, Rodríguez-Laíz G, Lladó L, Rodríguez JC, Barrera M, Charco R, López-Baena JÁ, Briceño J, Pardo F, Blanco G, Pacheco D, Domínguez-Gil B, Sánchez Turrión V, Fondevila C. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. J Hepatol. 2019;70(4):658–65. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.013.
37. Del Río F, Andrés A, Padilla M, Sánchez-Fructuoso AI, Molina M, Ruiz Á, Pérez-Villares JM, Peiró LZ, Aldabó T, Sebastián R, Miñambres E, Pita L, Casares M, Galán J, Vidal C, Terrón C, Castro P, Sanroma M, Coll E, Domínguez-Gil B; Spanish Group for the Study of Donation after Circulatory Death. Kidney transplantation from donors after uncontrolled circulatory death: the Spanish experience. Kidney Int. 2019;95(2): 420–8. doi: 10.1016/j.kint.2018.09.014.
38. Demiselle J, Augusto JF, Videcoq M, Legeard E, Dubé L, Templier F, Renaudin K, Sayegh J, Karam G, Blancho G, Dantal J. Transplantation of kidneys from uncontrolled donation after circulatory determination of death: comparison with brain death donors with or without extended criteria and impact of normothermic regional perfusion. Transpl Int. 2016;29(4):432–42. doi: 10.1111/tri.12722.
39. Скворцов АЕ, Багненко СФ, Комедев СС, Теплов ВМ, Колачев ИИ, Щуров АЮ, Меркулов АЛ, Филатов ВП, Бойков АА, Резник ОН. Первый в Российской Федерации случай успешной трансплантации печени и почек от донора с внегоспитальной необратимой остановкой сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(1): 88–95. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-88-

95. [Skvortsov AE, Bagnenko SF, Komedev SS, Teplov VM, Kolachev II, Shchurov AYu, Merkulov AL, Filatov VP, Boykov AA, Reznik ON. [First Russian experience of liver and kidneys transplantation obtained from the donor with out-of-hospital irreversible cardiac arrest]. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2019;21(1):88–95. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-88-95.]
40. He X, Guo Z, Zhao Q, Ju W, Wang D, Wu L, Yang L, Ji F, Tang Y, Zhang Z, Huang S, Wang L, Zhu Z, Liu K, Zhu Y, Gao Y, Xiong W, Han M, Liao B, Chen M, Ma Y, Zhu X, Huang W, Cai C, Guan X, Li XC, Huang J. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: A proof of concept. Am J Transplant. 2018;18(3):737–44. doi: 10.1111/ajt.14583.
41. O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. Br J Surg. 2013;100(8):991–1001. doi: 10.1002/bjs.9169.
42. Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MH, van Kasterop-Kutz M, Jochmans I, Homan van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Pirenne J, Ploeg RJ, Paul A. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. Transpl Int. 2011;24(6):548–54. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01232.x.
43. Kox J, Moers C, Monbaliu D, Strelniece A, Treckmann J, Jochmans I, Leuvenink H, Van Heurn E, Pirenne J, Paul A, Ploeg R. The Benefits of Hypothermic Machine Preservation and Short Cold Ischemia Times in Deceased Donor Kidneys. Transplantation. 2018;102(8):1344–50. doi: 10.1097/TP.0000000000002188.
44. Hosgood SA, Nicholson ML. The evolution of donation after circulatory death donor kidney repair in the United Kingdom. Curr Opin Organ Transplant. 2018;23(1):130–5. doi: 10.1097/MOT.0000000000000477.
45. Hosgood SA, Thompson E, Moore T, Wilson CH, Nicholson ML. Normothermic machine perfusion for the assessment and transplantation of declined human kidneys from donation after circulatory death donors. Br J Surg. 2018;105(4):388–94. doi: 10.1002/bjs.10733.
46. Hosgood SA, Nicholson ML. The first clinical case of intermediate ex vivo normothermic perfusion in renal transplantation. Am J Transplant. 2014;14(7):1690–2. doi: 10.1111/ajt.12766.
47. Hosgood SA, Nicholson ML. Ex vivo normothermic perfusion of declined human kidneys after inadequate in situ perfusion. Am J Transplant. 2014;14(2):490–1. doi: 10.1111/ajt.12568.
48. Hosgood SA, Mohamed IH, Bagul A, Nicholson ML. Hypothermic machine perfusion after static cold storage does not improve the preservation condition in an experimental porcine kidney model. Br J Surg. 2011;98(7):943–50. doi: 10.1002/bjs.7481.
49. Hosgood SA, Saeb-Parsy K, Wilson C, Callaghan C, Collett D, Nicholson ML. Protocol of a randomised controlled, open-label trial of ex vivo normothermic perfusion versus static cold storage in donation after circulatory death renal transplantation. BMJ Open. 2017;7(1):e012237. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012237.
50. Kaths JM, Cen JY, Chun YM, Echeverri J, Linares I, Ganesh S, Yip P, John R, Bagli D, Mucsi I, Ghanekar A, Grant DR, Robinson LA, Selzner M. Continuous Normothermic Ex Vivo Kidney Perfusion Is Superior to Brief Normothermic Perfusion Following Static Cold Storage in Donation After Circulatory Death Pig Kidney Transplantation. Am J Transplant. 2017;17(4):957–69. doi: 10.1111/ajt.14059.
51. Weissenbacher A, Lo Faro L, Boubriak O, Soares MF, Roberts IS, Hunter JP, Voyce D, Mikov N, Cook A, Ploeg RJ, Coussios CC, Friend PJ. Twenty-four-hour normothermic perfusion of discarded human kidneys with urine recirculation. Am J Transplant. 2019;19(1):178–92. doi: 10.1111/ajt.14932.
52. Jochmans I, Akhtar MZ, Nasralla D, Kocabayoglu P, Boffa C, Kaisar M, Brat A, O'Callaghan J, Pengel LH, Knight S, Ploeg RJ. Past, Present, and Future of Dynamic Kidney and Liver Preservation and Resuscitation. Am J Transplant. 2016;16(9):2545–55. doi: 10.1111/ajt.13778.
53. Collins GM, Halasz NA. Forty-eight hour ice storage of kidneys: importance of cation content. Surgery. 1976;79(4):432–5.
54. Starzl TE, Brettschneider L, Martin AJ Jr, Groth CG, Blanchard H, Smith GV, Penn I. Organ transplantation, past and present. Surg Clin North Am. 1968;48(4):817–38. doi: 10.1016/s0039-6109(16)38585-1.
55. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2014;13(2):125–37. doi: 10.1016/s1499-3872(14)60023-0.
56. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI, Ratner LE, Brown RS Jr, Kato T, Emond JC. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of "orphan" extended criteria donor livers. Am J Transplant. 2015;15(1):161–9. doi: 10.1111/ajt.12958.
57. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, DeOliveira ML, Kron P, Clavien PA. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PErfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. Ann Surg. 2015;262(5):764–70; discussion 770–1. doi: 10.1097/SLA.0000000000001473.
58. van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP, de Kleine RHJ, de Boer MT, Lisman T, Porte RJ. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. Br J Surg. 2017;104(7):907–17. doi: 10.1002/bjs.10515.
59. Muller X, Schlegel A, Würdinger M, Wendt M, Kron P, Eshmuminov D, Müllhaupt B, Clavien PA, Dutkowski P. Can hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) rescue futile DCD liver grafts? HPB (Oxford). 2019;21(9):1156–65. doi: 10.1016/j.hpb.2019.01.004.
60. Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR, Clavien PA, Muiesan P, Dutkowski P. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. J Hepatol. 2019;70(1):50–7. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.005.
61. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, Wallace L, Smith A, Attard J, Bhogal RH, Neil DAH, Hübscher S, Perera MTPR, Mirza DF, Afford SC, Mergental H. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers. Liver Transpl. 2018;24(12):1699–715. doi: 10.1002/lt.25315.
62. Liu Q, Berendsen T, Izamis ML, Uygun B, Yarmush ML, Uygun K. Perfusion defatting at subnormothermic temperatures in steatotic rat livers. Transplant Proc. 2013;45(9):3209–13. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.05.005.
63. Bellomo R, Marino B, Starkey G, Fink M, Wang BZ, Eastwood GM, Peck L, Young H, Houston S, Skene A, Opdam H, Jones R. Extended normothermic extracorporeal perfusion of isolated human liver after warm ischaemia: a preliminary report. Crit Care Resusc. 2014;16(3):197–201.
64. Nassar A, Liu Q, Farias K, D'Amico G, Buccini L, Urcuyo D, Kelly D, Hashimoto K, Eghtesad B, Uso TD, Miller C, Quintini C. Role of vasodilation during normothermic machine perfusion of DCD porcine livers. Int J Artif Organs. 2014;37(2):165–72. doi: 10.5301/ijao.5000297.
65. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, Chiocchia V, Dutton SJ, García-Valdecasas JC, Heaton N, Imber C, Jassem W, Jochmans I, Karani J, Knight SR, Kocabayoglu P, Malagò M, Mirza D, Morris PJ, Pallan A, Paul A, Pavel M, Perera MTPR, Pirenne J, Ravikumar R, Russell L, Upponi S, Watson CJE, Weissenbacher A, Ploeg RJ, Friend PJ; Consortium for Organ Preservation in Europe. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. Nature. 2018;557(7703):50–6. doi: 10.1038/s41586-018-0047-9.
66. Watson CJ, Randle LV, Kosmoliaptsis V, Gibbs P, Allison M, Butler AJ. 26-hour Storage of a Declined Liver Before Successful Transplantation Using Ex Vivo Normothermic Perfusion. Ann Surg. 2017;265(1):e1–2. doi: 10.1097/SLA.0000000000001834.
67. Laing RW, Mergental H, Mirza DF. Normothermic ex-situ liver preservation: the new gold standard. Curr Opin Organ Transplant. 2017;22(3):274–80. doi: 10.1097/MOT.0000000000000414.
68. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K, Gimson AE, Allison M, Upponi S, Brais R, Jochmans I, Butler AJ. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. Am J Transplant. 2018;18(8):2005–20. doi: 10.1111/ajt.14687.
69. Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE, de Boer MT, de Kleine RHJ, Verkade HJ, Gouw ASH, Lisman T, Porte RJ. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. Transplantation. 2019;103(7):1405–13. doi: 10.1097/TP.0000000000002500.

70. Laing RW, Mergental H, Yap C, Kirkham A, Whilku M, Barton D, Curbishley S, Boteon YL, Neil DA, Hübscher SG, Perera MTPR, Muiesan P, Isaac J, Roberts KJ, Cilliers H, Afford SC, Mirza DF. Viability testing and transplantation of marginal livers (VITTAL) using normothermic machine perfusion: study protocol for an open-label, non-randomised, prospective, single-arm trial. BMJ Open. 2017;7(11):e017733. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017733.
71. Bruinsma BG, Yeh H, Ozer S, Martins PN, Farmer A, Wu W, Saeidi N, Op den Dries S, Berendsen TA, Smith RN, Markmann JF, Porte RJ, Yarmush ML, Uygun K, Izamis ML. Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation. Am J Transplant. 2014;14(6):1400–9. doi: 10.1111/ajt.12727.
72. Eshmuminov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefti M, Schuler MJ, Hagedorn C, Muller X, Mueller M, Onder C, Graf R, Weber A, Dutkowski P, Rudolf von Rohr P, Clavien PA. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. Nat Biotechnol. 2020;38(2):189–98. doi: 10.1038/s41587-019-0374-x.
73. Hardesty RL, Griffith BP. Autoperfusion of the heart and lungs for preservation during distant procurement. J Thorac Cardiovasc Surg. 1987;93(1):11–8.
74. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. Lancet. 2001;357(9259):825–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04195-7.
75. Aigner C, Slama A, Hötzenecker K, Scheed A, Urbanek B, Schmid W, Nierscher FJ, Lang G, Klepetko W. Clinical ex vivo lung perfusion – pushing the limits. Am J Transplant. 2012;12(7):1839–47. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04027.x.
76. Lindstedt S, Eyjolfsson A, Koul B, Wierup P, Pierre L, Gustafsson R, Ingemansson R. How to recondition ex vivo initially rejected donor lungs for clinical transplantation: clinical experience from lund university hospital. J Transplant. 2011;2011:754383. doi: 10.1155/2011/754383.
77. Cypel M, Yeung JC, Machuca T, Chen M, Singer LG, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre A, Waddell TK, Keshavjee S. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(5):1200–6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.08.009.
78. Tikkanen JM, Cypel M, Machuca TN, Azad S, Binnie M, Chow CW, Chaparro C, Hutcheon M, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Keshavjee S, Singer LG. Functional outcomes and quality of life after normothermic ex vivo lung perfusion lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34(4):547–56. doi: 10.1016/j.healun.2014.09.044.
79. Fildes JE, Archer LD, Blaikley J, Ball AL, Stone JP, Sjöberg T, Steen S, Yonan N. Clinical Outcome of Patients Transplanted with Marginal Donor Lungs via Ex Vivo Lung Perfusion Compared to Standard Lung Transplantation. Transplantation. 2015;99(5):1078–83. doi: 10.1097/TP.0000000000000462.
80. Valenza F, Citerio G, Palleschi A, Vargiolu A, Fakhr BS, Confalonieri A, Nosotti M, Gatti S, Ravasi S, Vesconi S, Pesenti A, Blasi F, Santambrogio L, Gattinoni L. Successful Transplantation of Lungs From an Uncontrolled Donor After Circulatory Death Preserved In Situ by Alveolar Recruitment Maneuvers and Assessed by Ex Vivo Lung Perfusion. Am J Transplant. 2016;16(4):1312–8. doi: 10.1111/ajt.13612.
81. Wallinder A, Hansson C, Steen S, Hussein AA, Sjöberg T, Dellgren G. A simplified preservation method for lungs donated after cardiac death. J Heart Lung Transplant. 2014;33(5):528–35. doi: 10.1016/j.healun.2014.01.854.
82. Andreasson AS, Dark JH, Fisher AJ. Ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation – state of the art. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(5):779–88. doi: 10.1093/ejcts/ezu228.
83. Sage E, Mussot S, Trebbia G, Puyo P, Stern M, Dartevelle P, Chapelier A, Fischler M; Foch Lung Transplant Group. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning: the French experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(5):794–9. doi: 10.1093/ejcts/ezu245.
84. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. Transpl Int. 2015;28(6):643–56. doi: 10.1111/tri.12317.
85. Mordant P, Nakajima D, Kalaf R, Iskender I, Maahs L, Behrens P, Coutinho R, Iyer RK, Davies JE, Cypel M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Mesenchymal stem cell treatment is associated with decreased perfusate concentration of interleukin-8 during ex vivo perfusion of donor lungs after 18-hour preservation. J Heart Lung Transplant. 2016;35(10):1245–54. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.017.
86. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Rega F, Devos T, Pirenne J. Machine perfusion in organ transplantation: a tool for ex-vivo graft conditioning with mesenchymal stem cells? Curr Opin Organ Transplant. 2013;18(1):24–33. doi: 10.1097/MOT.0b013e32835c494f.
87. Stone ML, Zhao Y, Robert Smith J, Weiss ML, Kron IL, Laubach VE, Sharma AK. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate lung ischemia-reperfusion injury and enhance reconditioning of donor lungs after circulatory death. Respir Res. 2017;18(1):212. doi: 10.1186/s12931-017-0704-9.
88. World Health Organization. Global Glossary of Terms and Definitions on Donation and Transplantation [Internet]. Geneva; 2009. 15 p. Available from: https://www.who.int/transplantation/activities/GlobalGlossaryonDonationTransplantation.pdf?ua=1.
89. Michel SG, La Muraglia GM 2nd, Madariaga ML, Titus JS, Selig MK, Farkash EA, Allan JS, Anderson LM, Madsen JC. Twelve-Hour Hypothermic Machine Perfusion for Donor Heart Preservation Leads to Improved Ultrastructural Characteristics Compared to Conventional Cold Storage. Ann Transplant. 2015;20:461–8. doi: 10.12659/AOT.893784.
90. Van Caenegem O, Beauloye C, Bertrand L, Horman S, Lepropre S, Sparavier G, Vercruysse J, Bethuyne N, Poncelet AJ, Gianello P, Demuylder P, Legrand E, Beaurin G, Bontemps F, Jacquet LM, Vanoverschelde JL. Hypothermic continuous machine perfusion enables preservation of energy charge and functional recovery of heart grafts in an ex vivo model of donation following circulatory death. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(5):1348–53. doi: 10.1093/ejcts/ezv409.
91. Steen S, Paskevicius A, Liao Q, Sjöberg T. Safe orthotopic transplantation of hearts harvested 24 hours after brain death and preserved for 24 hours. Scand Cardiovasc J. 2016;50(3):193–200. doi: 10.3109/14017431.2016.1154598.
92. Garbade J, Krautz C, Aupperle H, Ullmann C, Lehmann S, Kempfert J, Borger MA, Dhein S, Gummert JF, Mohr FW. Functional, metabolic, and morphological aspects of continuous, normothermic heart preservation: effects of different preparation and perfusion techniques. Tissue Eng Part C Methods. 2009;15(2):275–83. doi: 10.1089/ten.tec.2008.0475.
93. Chien SF, Diana JN, Oeltgen PR, Salley R. Functional studies of the heart during a 24-hour preservation using a new autoperfusion preparation. J Heart Lung Transplant. 1991;10(3):401–8.
94. Hamed A, Tsui S, Huber J, Lin R, Poggio EC, Ardehali A. Serum Lactate Is a Highly Sensitive and Specific Predictor of Post Cardiac Transplant Outcomes Using the Organ Care System. J Heart Lung Transplant. 2009;28(2 Suppl):S71. doi: 10.1016/j.healun.2008.11.025.
95. Trahanas JM, Witer LJ, Alghanem F, Bryner BS, Iyengar A, Hirschl JR, Hoenerhoff MJ, Potkay JA, Bartlett RH, Rojas-Pena A, Owens GE, Bocks ML. Achieving 12 Hour Normothermic Ex Situ Heart Perfusion: An Experience of 40 Porcine Hearts. ASAIO J. 2016;62(4):470–6. doi: 10.1097/MAT.0000000000000382.
96. Hassanein WH, Zellos L, Tyrrell TA, Healey NA, Crittenden MD, Birjiniuk V, Khuri SF. Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116(5):821–30. doi: 10.1016/S0022-5223(98)00452-8.
97. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, Soltesz E, Hsich E, Naka Y, Mancini D, Camacho M, Zucker M, Leprince P, Padera R, Kobashigawa J; PROCEED II trial investigators. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. Lancet. 2015;385(9987):2577–84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60261-6.
98. Freed DH, White CW. Donor heart preservation: straight up, or on the rocks? Lancet. 2015;385(9987):2552–4. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60614-6.
99. Leprince P, Popov AF, Simon AR, Benk C, Siepe M. Ex vivo perfusion of the heart with the use of the Organ Care System. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49(5):1318–20. doi: 10.1093/ejcts/ezw075.
100. Macdonald P, Verran D, O'Leary M, Cavazzoni E, Dhital K. Heart transplantation from donation after circulatory death donors. Transplantation. 2015;99(6):1101–2. doi: 10.1097/TP.0000000000000791.

101. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew HC, Gao L, Doyle A, Hicks M, Kumarasinghe G, Soto C, Dinale A, Cartwright B, Nair P, Granger E, Jansz P, Jabbour A, Kotlyar E, Keogh A, Hayward C, Graham R, Spratt P, Macdonald P. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. Lancet. 2015;385(9987):2585–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60038-1.
102. Tsui SSL, Oniscu GC. Extending normothermic regional perfusion to the thorax in donors after circulatory death. Curr Opin Organ Transplant. 2017;22(3):245–50. doi: 10.1097/MOT.0000000000000413.
103. DiRito JR, Hosgood SA, Tietjen GT, Nicholson ML. The future of marginal kidney repair in the context of normothermic machine perfusion. Am J Transplant. 2018;18(10):2400–8. doi: 10.1111/ajt.14963.
104. Whitson BA, Black SM. Organ assessment and repair centers: The future of transplantation is near. World J Transplant. 2014;4(2):40–2. doi: 10.5500/wjt.v4.i2.40.
105. Wigfield CH, Cypel M, Yeung J, Waddell T, Alex C, Johnson C, Keshavjee S, Love RB. Successful emergent lung transplantation after remote ex vivo perfusion optimization and transportation of donor lungs. Am J Transplant. 2012;12(10):2838–44. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04175.x.
106. Leite RRA, Schanaider A, da-Fonseca ER, Xavier VL, de-Miranda LCD. [Machine perfusion versus cold storage in renal preservation of deceased donors with brain death: systematic review and meta-analysis]. Rev Col Bras Cir. 2019;46(2):e2079. Portuguese, English. doi: 10.1590/0100-6991e-20192079.
107. Tingle SJ, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, Wilson CH. Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD011671. doi: 10.1002/14651858.CD011671.pub2.
108. Peng P, Ding Z, He Y, Zhang J, Wang X, Yang Z. Hypothermic Machine Perfusion Versus Static Cold Storage in Deceased Donor Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Artif Organs. 2019;43(5):478–89. doi: 10.1111/aor.13364.
109. Zhang Y, Zhang Y, Zhang M, Ma Z, Wu S. Hypothermic machine perfusion reduces the incidences of early allograft dysfunction and biliary complications and improves 1-year graft survival after human liver transplantation: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(23):e16033. doi: 10.1097/MD.0000000000016033.
110. Nostedt JJ, Skubleny DT, Shapiro AMJ, Campbell S, Freed DH, Bigam DL. Normothermic Ex Vivo Machine Perfusion for Liver Grafts Recovered from Donors after Circulatory Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. HPB Surg. 2018;2018:6867986. doi: 10.1155/2018/6867986.
111. Jiang X, Feng L, Pan M, Gao Y. Optimizing Livers for Transplantation Using Machine Perfusion versus Cold Storage in Large Animal Studies and Human Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018;2018:9180757. doi: 10.1155/2018/9180757.

Preservation and perfusion rehabilitation of donor organs: achievements of the last decade

O.N. Reznik[1, 2, 3] • A.E. Skvortsov[1, 2] • Ya.G. Moysyuk[4]

At present, it is widely recognized that machine perfusion allows for a decreased rate of delayed function of the renal graft and of the risk of liver graft early dysfunction. The aim of the review is to present the actual changes of the donor pool related to prevailing numbers of donors by expanded criteria, to determine the prospects of expanding of the available donor pool based on their selection, as well as development of functional rehabilitation and modification at tissue, cell and molecular levels with the help of perfusion technologies. The article presents the state-of-the art view on the mechanisms of ischemic-reperfusion injury of donor organs, delineates the trends in the maintenance of their viability, and gives the literature data on the role and outlook of perfusion methods in organ transplantation. The authors provide the rationale for a comprehensive systemic approach to the assessment of the functional status of a donor organ with any baseline parameters and discuss a number of theoretical provisions on the implementation of a personalized perfusion approach to ensure the availability of transplantation care.

Key words: organ donation and transplantation, ischemia-reperfusion, machine organ perfusion

For citation: Reznik ON, Skvortsov AE, Moysyuk YaG. Preservation and perfusion rehabilitation of donor organs: achievements of the last decade. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(3):193–206. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-038.

Received 17 July 2020; revised 24 August 2020; accepted 25 August 2020; published online 16 September 2020

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed equally to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before submission.

Oleg N. Reznik – MD, PhD, Head of Department of Transplantology and Organ Donation[1]; Professor, Chair of Cardiovascular Surgery, Surgery Faculty[2]; Head of Department of Transplantology, Scientific Research Institute of Surgery and Emergency Medicine[3]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2770-1432

✉ 3A Budapeshtskaya ul., Saint Petersburg, 192242, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 935 51 91. E-mail: onreznik@gmail.com

Andrey E. Skvortsov – MD, PhD, Surgeon, Research Fellow, Department of Transplantology and Organ Donation[1]; Assistant, Chair of Cardiovascular Surgery, Surgery Faculty[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5205-0331

Yan G. Moysyuk – MD, PhD, Professor, Head of Department of Transplantology[4]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0002-9183

[1] Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine; 3A Budapeshtskaya ul., Saint Petersburg, 192242, Russian Federation

[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

[3] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

[4] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Обзор

Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации солидных органов

Кильдюшевский А.В.[1] • Мойсюк Я.Г.[1] • Молочков А.В.[1] • Митина Т.А.[1] • Фаенко А.П.[1]

Кильдюшевский Александр Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения клинической гематологии и иммунотерапии[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7079-8383
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 614 86 65.
E-mail: kildushev@yandex.ru

Мойсюк Ян Геннадиевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0002-9183.
E-mail: moysyuktrans@list.ru

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6456-998X.
E-mail: a.molochkov@monikiweb.ru

Митина Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7493-0030.
E-mail: mi_69@inbox.ru

Фаенко Александр Павлович – канд. мед. наук, доцент курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6158-233X.
E-mail: alexfaenko@mail.ru

[1] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Несмотря на применение современных иммуносупрессивных препаратов эпизоды отторжения трансплантата встречаются достаточно часто и представляют серьезную угрозу для тысяч реципиентов солидных органов. Длительное применение различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов вызывает тяжелые осложнения, такие как артериальная гипертензия, посттрансплантационный сахарный диабет, почечная недостаточность, повышенный риск инфекций, злокачественных новообразований и др. При попытках желаемой или вынужденной минимизации иммуносупрессии трансплантата сохраняется угроза его отторжения, что вызывает необходимость поиска менее токсичных, немедикаментозных, иммунологических, в том числе клеточных, методов лечения. К перспективным методам, основанным на клеточных технологиях, относится экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), хорошо зарекомендовавший себя в качестве терапии второй линии и рекомендуемый для профилактики и лечения рефрактерного отторжения сердечного трансплантата. Применение ЭКФ позволяет улучшить функцию легочных аллотрансплантатов у пациентов с резистентностью к лечению синдрома облитерирующего бронхиолита. Однако его значение для профилактики этого синдрома пока не ясно. Эффективность ЭКФ в качестве индукционной, поддерживающей или антикризовой терапии при трансплантации почек, печени или других солидных органов достаточно убедительна, но отсутствие рандомизированных многоцентровых исследований ограничивает его применение. Оптимальная тактика проведения ЭКФ пока не установлена, тем не менее современного понимания патофизиологических и иммунологических аспектов метода достаточно для разработки стандартной методологии и технологии проведения самой процедуры, а также системы контроля качества проведения ЭКФ реципиентам трансплантата почки и печени. Авторы обзора также обсуждают возможные механизмы иммуномодулирующего действия ЭКФ.

Сегодня ЭКФ все активнее изучается в проспективных рандомизированных исследованиях с достаточно крупными выборками. Благодаря этому становится возможным расширить клинические показания метода с определением четких критериев, а также изучить лежащий в его основе сложный иммуномодулирующий механизм действия. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению биомаркеров, которые могут быть предикторами эффективности ЭКФ при трансплантации солидных органов.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, трансплантация сердца, трансплантация легких, трансплантация печени

Для цитирования: Кильдюшевский АВ, Мойсюк ЯГ, Молочков АВ, Митина ТА, Фаенко АП. Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации солидных органов. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):207–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-046.

Поступила 20.05.2020; доработана 23.06.2020; принята к публикации 30.07.2020; опубликована онлайн 28.09.2020

Несмотря на постоянный рост и значительный прогресс хирургического пособия, а также использование современных иммуносупрессивных препаратов, выживаемость реципиентов трансплантатов в отдаленном периоде остается ограниченной из-за острого и хронического отторжения аллотрансплантата. Основными причинами фатального исхода становятся не только хроническое отторжение, возникающее несмотря на применение иммуносупрессивных препаратов, но и побочные эффекты как результат неспецифического действия иммуносупрессивных протоколов: артериальная гипертензия, диабет, нарушения липидного обмена,

оппортунистические инфекции и злокачественные новообразования [1, 2]. Наиболее часто назначаемые препараты – ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус – вызывают целый ряд серьезных осложнений, в том числе индуцируют нефротоксичность, нейротоксичность и тромботическую микроангиопатию [3].

С учетом того что кривые выживания для реципиентов солидных органов снижаются более значительно после первого года трансплантации, крайне актуален вопрос принятия мер по более эффективному ведению реципиентов в раннем и отдаленном периодах после трансплантации, в частности таких, как профилактика отторжения, инфекции и токсичности лекарственных препаратов, как и раннее выявление и лечение отторжения. В этом свете перспективным представляется метод клеточной биотерапии – экстракорпоральная фотохимиотерапия, или экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) как более селективный и безопасный способ профилактики или купирования рефрактерных эпизодов отторжения аллотрансплантата в результате достижения толерогенного эффекта путем активации супрессорной (регуляторной) функции иммунной системы.

Цель обзора – обсуждение целесообразности и эффективности применения ЭКФ при трансплантации солидных органов для купирования реакций отторжения аллогенного трансплантата в различные сроки посттрансплантационного периода, а также изучение его толерогенного эффекта, возможности редукции иммуносупрессивной лекарственной терапии и профилактики осложнений, обусловленных применением стандартной медикаментозной иммуносупрессии.

ЭКФ – терапевтическая процедура, характеризующаяся экстракорпоральным облучением мононуклеарных клеток периферической крови ультрафиолетовым светом спектра А (УФ-А) в присутствии фотосенсибилизирующего препарата в виде 8-метоксипсоралена (8-МОП) с последующей реинфузией обработанных клеток [4–6]. 8-МОП, биологически инертное производное молекулы фурокумарина, может быть фотоактивировано при воздействии УФ-А.

С 1980-х гг. ЭКФ применяется при различных патологических состояниях в качестве наиболее эффективной иммуномодулирующей терапии. Первоначально эффективность метода была доказана в многоцентровом клиническом исследовании для лечения пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи [7]. С 1988 г., после одобрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA), ЭКФ широко используется в клинической практике при паллиативном лечении варианта кожной Т-клеточной лимфомы – синдрома Сезари [8]. В дальнейшем было показано, что ЭКФ эффективен при многих аутоиммунных заболеваниях. Установлено, что применение ЭКФ уменьшает аутореактивность, восстанавливая иммунологическую толерантность к собственным антигенам, поддерживая целостность иммунного ответа как к наивным, так и к аллореактивным эффекторным Т-клеткам. На основании этого возникла идея использовать этот метод при наличии аллореактивности после трансплантации солидных органов с целью индукции иммунологической толерантности к чужеродным антигенам или выработки специфического супрессорного иммунного ответа со стороны Т-регуляторных (Treg) клеток реципиента. Эта идея была реализована при купировании острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, рефрактерной к традиционной иммуносупрессивной терапии у больных гемобластозами [9–14].

В настоящее время есть два равноправных метода проведения ЭКФ. Оба представляют собой неагрессивную иммуномодулирующую терапию с низким спектром токсичности. Различаются они по используемым устройствам для сбора мононуклеарных клеток периферической крови и облучением УФ-А (в диапазоне длины волны 340–400 нм, энергия светового потока 2 Дж/см^2) и известны как процедуры online («закрытая система») и offline («открытая система»). Во время одного сеанса ЭКФ около 10–15% всех периферических лимфоцитов обрабатываются и реинфузируются пациенту [15]. Процедура online выполняется в полностью автоматизированных устройствах фирмы Therakos (США) трех поколений: UVAR, UVAR-XTS и CELLEX [16]. При использовании системы online все три фазы проведения процедуры (лейкаферез, фотоактивация, реинфузия) проводятся последовательно в экстракорпоральном контуре с помощью одного аппарата [17, 18]. Пациент подключается через одинарный или двойной венозный доступ (двойная игла сокращает время лечения примерно на 30 мин) к стерильному одноразовому набору в замкнутом контуре. Во время этой процедуры аппарат отделяет и собирает фракцию мононуклеарных клеток с помощью гравитационного ускорения в роторе сепаратора, другие компоненты крови возвращаются пациенту. Фракция мононуклеаров остается в системе, где она взаимодействует с фотоактиватором 8-МОП и затем подвергается воздействию УФ-А света. Время фотоактивации автоматически

рассчитывается прибором на основании объема, гематокрита мононуклеарной фракции и остаточной мощности ламп УФ-А света. После этого обработанные клетки реинфузируют в организм пациента. Стандартного графика проведения ЭКФ не существует. Многие исследователи предлагают выполнять процедуры ЭКФ в зависимости от нозологической формы заболевания или типа трансплантируемого органа. При трансплантации сердца и легких большинство авторов рекомендуют начинать терапию с 2 процедур еженедельно в 1-м месяце, затем по 2 процедуры с интервалом в 2 недели во 2-м и 3-м месяцах, далее ежемесячно по 2 процедуры в 4–6-м месяцах [18].

Автономная методика была разработана в 1994 г., когда G. Andreu и соавт. предложили изменить процедуру ЭКФ в открытой системе, где три фазы обработки происходят последовательно с использованием отдельного оборудования [20]. В настоящее время в клиническую практику внедрены различные медицинские аппараты (маркировка CE), такие как Theraflex-ECP (MacoPharma, Франция) и система фотоиммунной терапии (Med Tech Solutions, Италия) [13, 17]. Лейкаферез проводится с использованием непрерывного или прерывистого проточного клеточного сепаратора, на котором установлен стерильный одноразовый контур. В стерильных условиях (в шкафу с ламинарным потоком воздуха) выделенные клетки перемещают в специальный контейнер, куда добавляют 8-МОП, и после облучения повторно вводят пациенту, используя стандартный трансфузионный фильтр [19]. Автономный метод делает возможным применение ЭКФ у пациентов с низкой массой тела (педиатрические пациенты) и больных с высоким уровнем билирубина [21]. Этот метод признан безопасным, воспроизводимым и эффективным и становится все более распространенным в Европе [9, 17]. Первоначально пациенту перорально вводили 8-МОП, но такой подход был сопряжен с желудочно-кишечной абсорбцией и обширным печеночным метаболизмом препарата с последующими побочными эффектами, такими как тошнота, рвота и чрезмерная светочувствительность кожи. Для снижения системной токсичности стали последовательно вводить внутривенный [6, 7] препарат 8-МОП – стерильный раствор, добавляемый в меньшей концентрации к лимфомоноцитарной фракции перед экстракорпоральным облучением, обеспечивающим стандартизированное использование 8-МОП [8, 10, 14]. Определенные технические различия между разными производственными методами описаны в отдельном исследовании [22].

В настоящее время ЭКФ доступен в 200 медицинских центрах по всему миру, включая США, Европу, Южную Америку и Ближний Восток. В США, начиная с 2007 г., выпускаются рекомендации Комиссии Американского общества афереза (American Society for Apheresis, ASFA), где отражается степень доказательности применения ЭКФ при различных заболеваниях, в том числе при трансплантации солидных органов [19]. Последнее на данный момент руководство было выпущено в 2019 г. Руководство, подготовленное в 2014 г. Европейским дерматологическим форумом (European Dermatology Forum, EDF), посвящено рациональному применению ЭКФ при различных клинических состояниях [23]. Применение терапевтического афереза, включая ЭКФ, было предметом национальных и европейских руководств в 2014 и 2015 гг. [24, 25].

За последние 10 лет опубликовано несколько крупных ретроспективных исследований по применению ЭКФ при Т-клеточной лимфоме кожи и РТПХ, но крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований не проводилось.

Отсутствие таких наблюдений в области ЭКФ послужило причиной создания в Великобритании консенсусных заявлений для отбора пациентов, графиков лечения, протоколов мониторинга и критериев оценки эффективности лечения. Последнее такое заявление было опубликовано в 2017 г. [26]. Оно обновляет предыдущее заявление от 2007 г. и на основании доказательной медицины формулирует рекомендации по применению ЭКФ как для детей, так и для взрослых.

Выяснение иммунологических механизмов, запускаемых ЭКФ, может служить основой для оптимизации существующих терапевтических протоколов в области трансплантации и их внедрения в протоколы лечения других иммунологических нарушений. Раскрытие основных механизмов иммуномодуляции, индуцированной ЭКФ, делает возможной оптимизацию иммуносупрессивной терапии у пациентов с трансплантированными органами.

Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации сердца

Несмотря на использование современных иммуносупрессивных препаратов, примерно у 25% реципиентов трансплантата сердца развивается отторжение, требующее активного вмешательства в течение первого года после трансплантации. Острое отторжение служит причиной 12% смертей в период от 30 дней до

1 года после трансплантации [27]. Выделяют два типа острого отторжения трансплантатов сердца: острое клеточное отторжение, опосредуемое Т-клетками, которое составляет 30–50% от всех реципиентов трансплантата в первый год, и острое антитело-опосредованное отторжение, поражающее 3–15% реципиентов и опосредуемое В-лимфоцитами [27]. Острое клеточное отторжение и острое антитело-опосредованное отторжение могут протекать изолированно либо сочетанно. Клинически острое антитело-опосредованное отторжение характеризуется брадикардией, снижением фракции выброса и гемодинамической нестабильностью. При гистологическом исследовании биоптатов обнаруживается отложение иммуноглобулина и/или комплемента в ткани, интерстициальный отек.

Отторжение в отдаленном посттрансплантационном периоде или хроническая недостаточность трансплантата, как правило, наблюдаются через несколько лет после пересадки. Хроническая недостаточность трансплантата развивается вследствие васкулопатии коронарного русла, прогрессирующей ишемии миокарда аллотрансплантата и нейрогормональной компенсаторной активации после денервации сердца. Кроме того, аллотрансплантат подвергается негативным воздействиям, связанным с повторными эпизодами острого отторжения и кардиотоксического действия иммуносупрессантов в результате интенсивной иммуносупрессии [28]. Ухудшению состояния трансплантата способствуют сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность.

Первое исследование в области трансплантации солидных органов с использованием ЭКФ в качестве дополнительного лечения острого клеточного отторжения трансплантата сердца провели в 1992 г. M.R. Costanzo-Nordin и соавт. При оценке биопсий эндомиокарда после лечения ЭКФ авторы наблюдали успешную реверсию острого отторжения сердца [29–31]. Снижение в результате применения ЭКФ уровня В-лимфоцитов и цитотоксических антител послужило для E.A. Rose и соавт. (1992) основанием рекомендовать ЭКФ при развитии острого антитело-опосредованного отторжения [32]. В 1995 г. R. Dall'Amico и соавт. показали, что ЭКФ эффективен при рецидивирующем остром отторжении аллотрансплантата сердца: при добавлении ЭКФ к иммуносупрессивному протоколу у 87,5% пациентов снизились частота и выраженность эпизодов острого отторжения [33]. Дополнительным преимуществом ЭКФ авторы называют возможность существенной редукции иммуносупрессивных препаратов. Эффективность ЭКФ для восстановления функции аллотрансплантата и повышения выживаемости реципиентов была также подтверждена при рецидивирующем и/или рефрактерном отторжении [34].

В 1998 г. M.L. Barr и соавт. опубликовали отчет о проведении первого крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования в 12 крупнейших кардиологических центрах мира по изучению эффективности ЭКФ при трансплантации сердца. Авторы изучали роль ЭКФ как основного фактора, влияющего на профилактику острых эпизодов отторжения в сочетании со стандартной тройной иммуносупрессией [35]. В этом исследовании было рандомизировано 60 пациентов, перенесших трансплантацию сердца, в соотношении 1:1. У пациентов в группе ЭКФ было значительно меньше эпизодов острого отторжения, чем у пациентов контрольной группы, не получавших ЭКФ. В этом исследовании были приведены убедительные доказательства того, что добавление ЭКФ в стандартный иммуносупрессивный протокол способствует профилактике острого отторжения сердечного трансплантата.

В 2000 г. эти же исследователи опубликовали результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования применения ЭКФ в сочетании с иммуносупрессией для профилактики хронического отторжения [36]. Авторы сравнили группу из 10 пациентов, получавших ЭКФ в течение 2 лет, с 13 пациентами контрольной группы, получавшими только лекарственные препараты. У пациентов после проведения ЭКФ наблюдалось статистически значимое ($p < 0,02$) снижение уровня антител к HLA и васкулопатии сердечного аллотрансплантата, подтвержденное результатами внутрисосудистого ультразвукового исследования.

В дальнейших работах R. Dall'Amico и соавт. при изучении влияния ЭКФ на рецидивирующее или рефрактерное отторжение сердечного аллотрансплантата отметили выраженную клиническую эффективность в 7 из 11 случаев с длительностью наблюдения от 2 до 5 лет [37].

При наиболее тяжелом проявлении отторжения сердечного аллотрансплантата реципиент страдает от гемодинамической нестабильности. Вопрос клинической эффективности ЭКФ у этой категории стал предметом исследований, проведенных в 2006 г. J.K. Kirklin и соавт. [38]. Из 36 пациентов, получавших ЭКФ по поводу отторжения трансплантата сердца, 12 были пролечены по поводу отторжения, провоцирующего гемодинамическую нестабильность. После 3 месяцев проведения ЭКФ риск отторжения в этой группе был снижен до

уровня стандартной популяции трансплантатов сердца.

Эффективность ЭКФ в контексте снижения частоты и степени тяжести отторжения без увеличения частоты инфекций у реципиентов трансплантата сердца, страдающих острым или хроническим отторжением, подтверждена во многих исследованиях [35, 38–40].

В 2010 г. Комиссия ASFA рекомендовала использовать ЭКФ для профилактики отторжения сердечного трансплантата в качестве терапии первой линии как самостоятельный метод лечения либо в сочетании с другими видами лечения (категория I, степень надежности рекомендации 1A). Для лечения острого клеточного отторжения рекомендуется применять ЭКФ в качестве терапии второй линии как самостоятельный метод лечения либо в сочетании с другими видами лечения (категория II, степень надежности рекомендации 1A) [41]. Однако в рекомендации ASFA 2016 и 2019 гг. были внесены изменения: согласно последним редакциям, рекомендуется использовать ЭКФ для профилактики отторжения сердечного трансплантата в качестве терапии второй линии как самостоятельный метод лечения либо в сочетании с другими видами лечения (категория II, степень надежности рекомендации 2A), для лечения острого клеточного рецидивирующего отторжения – в качестве терапии второй линии как самостоятельный метод лечения либо в сочетании с другими видами лечения (категория II, степень надежности рекомендации 1B) [27, 42].

Отметим: Американская ассоциация сердца (American Heart Association, AHA) и Международное общество трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) одобряют проведение ЭКФ в качестве терапии рефрактерного антитело-опосредованного отторжения сердечного трансплантата с целью купирования патологической активации Т-клеток и увеличения активности Treg-клеток [43, 44].

Таким образом, показаниями для проведения ЭКФ при трансплантации сердца являются: 1) острое отторжение; 2) рецидивирующее и/или рефрактерное отторжение; 3) профилактика отторжения.

Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации легких

Трансплантация легких представляет собой стандартную лечебную опцию при терминальной стадии легочной недостаточности, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких, и легочном фиброзе [45, 46]. Несмотря на проведение поддерживающего иммуносупрессивного лечения, включающего такролимус, микофенолата мофетил и кортикостероиды, развитие хронического отторжения аллотрансплантата с синдромом облитерирующего бронхиолита продолжает снижать выживаемость реципиентов легочного трансплантата в отдаленном периоде [47]. По данным ISHLT, медиана выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию в период с января 1990 по июнь 2014 г., составляет всего 5,8 года [46].

Неблагоприятные исходы ассоциируются с хронической дисфункцией легочного аллотрансплантата [48]. Облитерирующий бронхиолит служит наиболее частой ее причиной, поражая 50% пациентов в течение 5 лет и 76% пациентов в течение 10 лет. Он же остается самой распространенной причиной смерти после первого года с момента трансплантации легких [49].

Механизмы облитерирующего бронхиолита включают как аллоиммуноопосредованные, так и аллоиммунонезависимые пути, которые приводят к фибропролиферативным реакциям [48, 49]. Впоследствии возникающее фибропролиферативное рубцевание в бронхиолах приводит к сужению и обструкции просвета дыхательных путей, ограничению газообмена и одышке.

Стратегии лечения включают ингаляционный циклоспорин, ингибиторы клеточного цикла, рапамицин и тотальное облучение лимфоидной ткани [50–54]. Несмотря на то что каждый из этих режимов эффективно подавляет иммунную систему, большинство пациентов не имеют стойкого ответа, и клиническое течение характеризуется прогрессирующим снижением функции легких.

Большая часть сообщений о лечении синдрома облитерирующего бронхиолита свидетельствует об уменьшении темпов снижения, а не об улучшении функции легких, что в конечном счете приводит к отторжению трансплантата и смерти пациента [55].

Основные причины смерти в первые 30 дней после трансплантации легких – отторжение трансплантата и инфекции, после первого года – хроническое отторжение, которое проявляется как синдром облитерирующего бронхиолита. В последующем основными причинами смерти служат инфекции, не связанные с цитомегаловирусом [27]. Поскольку облитерирующий бронхиолит трудно обнаружить с помощью трансбронхиальной биопсии, его диагноз клинически определяется прогрессирующей одышкой и ограничением воздушного потока с уменьшением объема форсированного выдоха в 1 секунду (ОФВ1), что не может

объясняться другими причинами. В целом через 2,5 года после трансплантации синдром облитерирующего бронхиолита развивается у 28% реципиентов, через 5 лет – у 50%, а через 10 лет – уже у 74% [26]. Реципиенты одного легкого имеют более высокий риск развития облитерирующего бронхиолита по сравнению с теми, кто получает двустороннюю трансплантацию.

Первое проведение ЭКФ при трансплантации легких человеку было выполнено в 1995 г. в ситуации эпизода острого отторжения, возникшего у тяжело инфицированного пациента [56]. В том же году ЭКФ применен для лечения хронического отторжения легких, рефрактерного к стероидам, у 3 пациентов, что позволило стабилизировать у них функцию легких [57]. Затем ЭКФ при трансплантации легких использовали при рефрактерном облитерирующем бронхиолите [58–60]. Каждое из названных исследований включало небольшое количество пациентов, однако во всех наблюдениях отмечено клиническое и морфологическое улучшение, индуцированное ЭКФ.

C. Benden и соавт., проанализировав 10-летний опыт проведения ЭКФ у 24 пациентов после трансплантации легких при синдроме облитерирующего бронхиолита (n = 12) и рецидивирующем остром отторжении (n = 12), отмечают замедление темпов снижения функции легких (ОФВ1) в отсутствие каких-либо осложнений, обусловленных ЭКФ [61]. Все исследования, проведенные до настоящего времени, показали, что пациенты с ранними стадиями синдрома облитерирующего бронхиолита (0 или 1) имеют больше шансов на улучшение или по крайней мере на стабилизацию функции легких с помощью ЭКФ [59, 61, 62].

Проанализировав опыт проведения ЭКФ при отторжении трансплантата легких, сотрудники Вашингтонского университета пришли к выводу, что ЭКФ замедлил скорость снижения функции легких у 60 пациентов с прогрессирующим облитерирующим бронхиолитом, по которым имелись данные за 6 месяцев, предшествовавших ЭКФ [63].

P. Jaksch и соавт. (2012) провели проспективное сравнительное исследование оценки эффективности ЭКФ пациентам, у которых развился синдром облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких (n = 194) [64]. Контрольная группа состояла из 143 пациентов, получавших тройную медикаментозную иммуносупрессивную терапию (ингибитор кальциневрина, микофенолата мофетил и преднизолон). Пациентам основной группы (n = 51) проводили также тройную медикаментозную иммуносупрессию и ЭКФ. Терапию ЭКФ выполняли каждые 2 недели в течение 3 месяцев и затем каждые 4 недели в течение 6 или 12 месяцев, в зависимости от ответа. В результате было установлено, что пациенты, у которых синдром облитерирующего бронхиолита развился в течение первых 3 лет после трансплантации, показали лучший ответ на ЭКФ, чем пациенты, у которых данный синдром развился позже. Из числа пациентов, получавших ЭКФ, 61% (n = 31) ответили на терапию (30% с улучшением ОФВ1 и 31% со стабилизацией ОФВ1) и показали устойчивую стабилизацию функции легких в течение 6 месяцев. Кроме того, пациенты, получавшие терапию ЭКФ, имели значительно более длительную выживаемость, чем те, кто его не получал (p = 0,046).

Преимущества ЭКФ при хронической рестриктивной дисфункции аллотрансплантата легких менее очевидны. Его использование в качестве индукционной или поддерживающей терапии при трансплантации легких мало изучено [65, 66].

В целом данные этих исследований свидетельствуют о том, что терапия ЭКФ ассоциируется с улучшением или стабилизацией функции легких и устойчивым, статистически значимым замедлением снижения функции легких у пациентов с синдромом облитерирующего бронхиолита. Эти данные были использованы для включения ЭКФ при лечении облитерирующего бронхиолита (II категория) в клинические рекомендации, разработанные ASFA и Европейским обществом дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV).

В настоящее время в реестре клинических испытаний Национального института здоровья США (National Institut of Health, NIH) ведется постоянное исследование, изучающее ЭКФ для лечения облитерирующего бронхиолита у реципиентов легочного трансплантата (NCT02181257) [67].

Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации почки

По данным Американского трансплантологического общества (American Society of Transplantation, AST) за последние десятилетия, несмотря на значительные улучшения в выживаемости трансплантата в течение первого года после трансплантации, каждый последующий год примерно 3% реципиентов почечного аллотрансплантата возвращаются к диализной терапии или нуждаются в повторной трансплантации [68]. Последние данные могут указывать на рост среднесрочной выживаемости трансплантата по сравнению с показателями 2006 г., связанный с улучшением функции почек и применением стандартизированной иммуносупрессии, однако

в целом частота поздних потерь трансплантата не изменилась с 1990-х гг. [69, 70]. Наиболее существенно на прогноз выживаемости трансплантата влияет развитие его острого и хронического отторжения [71, 72]. Длительный и агрессивный прием иммуносупрессивной терапии повышает риски онкологических и инфекционных осложнений. В свою очередь, рецидивирующие симптоматические инфекции мочевыводящих путей в течение первого года после трансплантации оказывают негативное влияние на долгосрочную функцию и выживаемость трансплантата [73]. К тому же в основе современного стандартного трехкомпонентного протокола используются ингибиторы кальциневрина, доля которых за счет их токсичности в морфологической структуре поздней дисфункции трансплантата занимает около 35,1% случаев [74].

Количество пациентов, получавших ЭКФ, в исследованиях по отторжению почек относительно невелико по сравнению с исследованиями с участием других солидных органов. Первые клинические публикации по ЭКФ на 2–3 реципиентах после отторжения аллотрансплантата почки продемонстрировали противоречивые результаты, что было связано с применением различных протоколов процедур и неудачей в случае терапии гуморального типа отторжения [75, 76].

В случае трансплантации почки, как правило, ЭКФ применяется при рефрактерном к стандартной противокризовой терапии клеточном типе отторжения [77–79]. Большинство исследователей отмечают хорошую переносимость процедур ЭКФ, быстрый ответ и отсутствие повторных кризов отторжения в период от 1 года и более. Были также описаны два удачных клинических случая комбинированного подхода в лечении гуморального типа отторжения трансплантата почки при применении ЭКФ, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина [80]. Все эти особенности послужили основанием для изучения профилактического применения процедур ЭКФ.

Одни из первых результатов ЭКФ в качестве профилактики отторжения почечного трансплантата на фоне иммуносупрессивной терапии были получены в 2007 г. у 2 детей [81]. Применение 6 процедур ЭКФ в течение 3 недель показало отсутствие признаков отторжения на 6-м месяце после трансплантации, а также значительное увеличение количества Treg-клеток к концу первого года. Похожие результаты у взрослых пациентов опубликовали M. Kusztal и соавт. [82] в 2011 г. Через 6 месяцев после лечения у 10 реципиентов почечного трансплантата, которым в течение первых 3 месяцев проводили 12–16 процедур ЭКФ, зарегистрированы более высокие показатели скорости клубочковой фильтрации со значительным увеличением Treg-клеток в сравнении с контрольной группой.

В 2013 г. были опубликованы первые отечественные результаты профилактического назначения ЭКФ в качестве адъювантной терапии при трансплантации почки [83]. В рандомизированном проспективном контролируемом исследовании парные почки, полученные от одного посмертного донора, пересаживались двум реципиентам. Один реципиент контрольной группы придерживался стандартного иммуносупрессивного протокола, второму в дополнение к стандартной терапии проводили 10–15 процедур ЭКФ. Такое применение ЭКФ сопровождалось отсутствием признаков отторжения в течение первого года после трансплантации на основании протокольных биопсий, сделанных на 6-й месяц и 1-й год после трансплантации. Кроме того, к концу первого года после трансплантации у пациентов с ЭКФ отмечены более низкие показатели креатинина и высокие уровни скорости клубочковой фильтрации.

Анализ долгосрочных результатов [84] 60 реципиентов почки показал значительное снижение рисков развития отторжения трансплантата (коэффициент заболеваемости (англ. incidence rate ratio, IRR) в группе с ЭКФ – 2,479, 95% доверительный интервал 0,631; 6,748) по сравнению с группой сравнения, находящейся на стандартной терапии, – 9,877 (4,587; 18,75). Показатели однолетней выживаемости трансплантатов в группе с ЭКФ составили 100% для основной группы и 80% для группы сравнения, трехлетней – 97 и 78%, пятилетней – 97 и 70% соответственно. Показатели почечной функции аллотрансплантата через 5–7 лет после трансплантации в группе с ЭКФ по-прежнему были лучше, чем в группе сравнения, что было выражено в более низком уровне креатинина (rmANOVA, «время × группа», $p = 0{,}0129$) и суточной протеинурии (rmANOVA, «время × группа», $p = 0{,}027$), а также высоком уровне скорости клубочковой фильтрации (rmANOVA, «время × группа», $p = 0{,}011$) в различные сроки периода наблюдения. Подобные различия между группами обусловлены большей тяжестью хронической трансплантационной нефропатии у пациентов группы сравнения, что подтверждено морфологическим исследованием трансплантатов. Иммуногематологический анализ показателей основных клеточных субпопуляций на этапе 2 лет после трансплантации выявил увеличение $CD4^+$ и снижение $CD8^+$ Т-лимфоцитов у пациентов после ЭКФ по сравнению с пациентами контрольной группы. Кроме того, у пациентов после

ЭКФ выявлено статистически значимое увеличение количества Treg ($CD3^+CD4^+CD25(Hi)CD127^-$) ($p = 0{,}04$). В ходе исследования у 13 пациентов группы с ЭКФ со стабильной функцией на 2-м году после трансплантации целевая концентрация такролимуса была дополнительно снижена на 20% по сравнению с рекомендованной без развития признаков отторжения в последующем наблюдении. В целом за весь период наблюдения до 7 лет концентрация такролимуса в крови у пациентов с ЭКФ была на 23% ниже, чем в группе сравнения [85].

Экстракорпоральный фотоферез при трансплантации печени

Трансплантация печени – наиболее эффективный и часто единственный возможный радикальный метод лечения больных в терминальной стадии при хронических диффузных заболеваниях печени, фульминантной печеночной недостаточности, злокачественных и доброкачественных опухолях печени [86–88].

Применение современной иммуносупрессии значительно увеличило продолжительность жизни реципиентов, однако множество проблем остаются нерешенными. Наиболее высокая смертность отмечается в течение первых трех месяцев после трансплантации. Основными причинами смерти становятся инфекция, первичная несостоятельность трансплантата, отторжение и хирургические осложнения [89]. Причины поздней смертности включают злокачественные новообразования (16–23%), сердечно-сосудистые заболевания (9–22%), инфекции (6–19%), хроническое отторжение и недостаточность трансплантата (5–19%), хроническую почечную недостаточность (5–10%) [90–93]. Многие случаи смерти в раннем и позднем посттрансплантационном периоде (40–70%) обусловлены побочными эффектами иммуносупрессии [94].

Несмотря на то что печень – иммунопривилегированный орган, частота отторжения остается на уровне 30–40% [95–97]. Кроме того, посттрансплантационное течение часто осложняется билиарными стриктурами и рецидивом заболевания, скрывающими или маскирующими диагноз отторжения, что затрудняет управление иммунной функцией пациента после трансплантации. Тем не менее появляется все больше свидетельств того, что функция аллотрансплантата печени сохраняется у некоторых реципиентов после полного прекращения приема иммуносупрессивных препаратов, что позволяет предположить присутствие толерантности [98–101]. Это явление известно как «операционная толерантность» [102, 103]. Ряд экспериментальных и клинических наблюдений показывает, что аллотрансплантаты печени даже могут обеспечивать толерогенные воздействия при симультанной трансплантации других органов [104].

Полная отмена иммуносупрессивных препаратов редко проводится преднамеренно без медицинских показаний, однако по опыту отдельных клиник у 25–33% реципиентов трансплантата печени наблюдается феномен операционной толерантности. J.A. Pons и соавт. (2008) изучали возможность отмены иммуносупрессоров сразу после трансплантации печени. В программу отмены были включены 12 реципиентов. Авторы отмечают, что ни один из вошедших в исследование пациентов не потерял трансплантат и не имел необратимого повреждения печени. Тем не менее у 7 из 12 (58%) реципиентов зарегистрированы обратимые симптомы отторжения. Таким образом, у 40% пациентов после трансплантации печени при плановой и прогрессирующей отмене иммуносупрессии удалось достичь «операционной толерантности» [105]. Эти данные совпадают с теми, о которых сообщали ранее другие авторы [105].

При проведении исследований с целью определения биомаркеров, а также других характеристик, ассоциированных с «операционной толерантностью», было показано, что в поддержании периферической иммунной толерантности как в экспериментальных моделях [106, 107], так и в аллотрансплантатах органов человека [108–110] важную роль могут играть Treg-клетки, ключевым регуляторным геном которых выступает FoxP3 [106, 111].

ЭКФ для лечения отторжения аллотрансплантата печени стали использовать позже, чем других органов [112], что можно объяснить предполагаемыми толерогенными свойствами печени, при этом количество эпизодов отторжения по сравнению с другими органами было меньше [113–115]. Исследования ЭКФ при трансплантации печени показали, что он может быть альтернативой при лечении рецидивирующего отторжения трансплантата или для отсрочки введения ингибитора кальциневрина реципиентам аллотрансплантата печени высокого риска (18 пациентов), позволяя снизить токсичность ингибитора кальциневрина без увеличения риска отторжения в ближайшем послеоперационном периоде [116].

В более позднем исследовании описано применение ЭКФ при АВО-несовместимой трансплантации печени для предотвращения антитело-опосредованного и клеточного отторжения. Исследование включало 19 пациентов, которым выполнили трансплантацию печени при несовместимости пары «реципиент – донор» по системе

группы крови АВО. При этом 11 реципиентам выполняли терапевтический обмен плазмы, а 8 – ЭКФ в сочетании с базиликсимабом. Всем пациентам также проводили трехкомпонентный протокол иммуносупрессии, включавший стероиды, микофенолата мофетил и такролимус. Выживаемость трансплантата через 6, 12 и 18 месяцев была достоверно выше в группе, получавшей ЭКФ в сочетании с базиликсимабом. В этой группе также не было отмечено ни одного случая острого отторжения на протяжении двухлетнего периода наблюдения [117, 118].

ЭКФ с успехом использовали для профилактики и купирования острых эпизодов отторжения при снижении иммуносупрессивного режима у РНК-HCV-позитивных пациентов с целью повышения эффективности противовирусной терапии (интерферон и рибавирин) [119, 120]. Авторы пришли к выводу, что ЭКФ может выступать ценным дополнительным лечением при остром эпизоде отторжения без повышения уровня иммуносупрессоров, а также при отсроченном применении иммуносупрессоров после трансплантации печени. В настоящее время в связи с внедрением современных противовирусных препаратов, позволяющих полностью излечить HCV-инфекцию, применение данного протокола приостановлено, однако авторы продолжают использовать ЭКФ при трансплантации печени, отстаивая представление о том, что этот метод может обеспечить достаточную регуляцию иммунного ответа, что, в свою очередь, позволит сократить иммуносупрессивную терапию до значений, не сопровождающихся побочными эффектами, или отменить ее полностью [118].

Побочные эффекты экстракорпорального фотофереза

Согласно данным целого ряда авторов, во время и после ЭКФ при лечении эпизодов отторжения при трансплантации у взрослых и детей, как правило, не наблюдается каких-либо серьезных побочных эффектов [60, 119, 121]. Сообщается об эпизодах гипокальциемии на фоне антикоагулянта, умеренной цитопении, гипотензии, возникающих в результате транзиторной гиповолемии во время фазы лейкафереза, и, крайне редко, катетер-ассоциированной бактериемии. Тем не менее, в отличие от иммуносупрессивной терапии, ЭКФ не связан с повышенным риском инфекций [23, 122, 123]. Большинство авторов утверждает, что количество оппортунистических инфекций не увеличивается в результате применения ЭКФ, что подтверждает специфичность индуцированной иммунорегуляции [35, 124].

Описанные в источниках литературы эпизоды сепсиса, по-видимому, связаны с повторным и длительным сосудистым доступом в процессе проведения процедуры на фоне тяжелого общего состояния пациента [58, 125]. В связи с этим целесообразность катетеризации центральных вен для длительного проведения ЭКФ у тяжелой категории больных должна соизмеряться с риском возможных осложнений [126].

Механизмы действия экстракорпорального фотофереза

В настоящее время исследуется множество механизмов действия ЭКФ, но сложные механизмы, посредством которых он осуществляет свой терапевтический эффект, все еще неясны. Так, при некоторых патологических состояниях, таких как Т-клеточная лимфома кожи, ЭКФ индуцирует повышенную активность эффекторной функции иммунной системы [7, 17, 127], тогда как при других, таких как острая или хроническая РТПХ после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и отторжение аллотрансплантата солидного органа, он может индуцировать селективную супрессию аллореактивных эффекторных клеток [4, 5, 17, 128, 129]. Тем не менее подавляющее большинство авторов предполагают, что положительные эффекты ЭКФ ассоциированы с его иммуномодулирующим действием [82, 130–136].

Во время процедуры происходят изменения в клетках в результате нарушения pH среды, температурного режима и других физических факторов [5, 6, 17]. Кроме того, в лимфоцитах после УФ-А облучения в присутствии 8-МОП происходят клеточные изменения в виде антигенных модификаций и повреждения клеточных мембран. Фотоактивированный 8-МОП взаимодействует с пиримидиновыми основаниями молекулы ДНК и перекрестно связывает две ее нити, индуцируя в этих клетках процессы апоптоза. Показано, что контакт с внутренней поверхностью экстракорпорального контура способствует активации моноцитов, индуцируя их дифференцировку в ранние дендритные клетки [137], которые продуцируют значительное количество противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 [138]. После реинфузии фрагменты апоптотических лимфоцитов поглощаются незрелыми дендритными клетками, которые впоследствии созревают в антигенпредставляющие клетки [5, 137, 139, 140]. Этот каскад оказывает различные иммуномодулирующие эффекты, опосредованные смещением цитокинового профиля с Th1 на Th2 [4], что характеризуется увеличением противовоспалительных и снижением

провоспалительных цитокинов, а также снижением цитотоксической способности естественных киллерных клеток и увеличением толерогенных Treg [141–143]. Так, у 23 реципиентов трансплантата сердца при применении ЭКФ в качестве профилактики реакции отторжения наблюдался сдвиг цитокинового профиля в сторону повышения противовоспалительных цитокинов [133]. ЭКФ у реципиентов легочного трансплантата при развитии синдрома облитерирующего бронхиолита также способствовал снижению уровня циркулирующих донорских специфических HLA-антител и провоспалительных цитокинов [135].

Treg-клетки $CD4^+$ конститутивно экспрессируют рецептор α-цепи интерлейкин-2 ($CD25^+$) и экспрессируют цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4 (CTLA-4) [144]. Несколько исследований показали, что ЭКФ увеличивает количество Treg-клеток у реципиентов при трансплантации солидных органов [129, 132, 133]. Повышение уровня Treg-клеток наблюдалось как у взрослых (n = 10), так и у детей (n = 2) с трансплантированными почками после проведения ЭКФ в качестве профилактики острого отторжения [82, 131]. У 80% реципиентов трансплантата сердца, получавших ЭКФ для профилактики или лечения острого клеточного отторжения, отмечено увеличение количества Treg-клеток по сравнению с реципиентами трансплантата сердца контрольной группы, которые не получали терапию ЭКФ [133]. Влияние ЭКФ на Treg-клетки также наблюдали у взрослых реципиентов легочного трансплантата после развития синдрома облитерирующего бронхиолита. У 3 из 5 реципиентов ЭКФ способствовал повышению уровня Treg-клеток и стабилизации функции легких [132]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ЭКФ оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект у пациентов после трансплантации солидных органов.

Обсуждение

Продолжительность жизни реципиентов солидных органов напрямую зависит от аллоиммунных механизмов, определяющих патогенез хронического повреждения аллотрансплантата, в связи с чем на первый план выходят проблемы, препятствующие реализации эффективных методов лечения. Несмотря на широкое применение современных иммуносупрессивных препаратов, обеспечивающих благоприятный клинический эффект в ближайшем посттрансплантационном периоде, в отдаленном периоде они не предотвращают хроническую дисфункцию трансплантата [145] и не обеспечивают его жизнеспособность [69, 146]. В связи с этим наблюдение более выраженного клинического эффекта у реципиентов после отмены хронической иммуносупрессии по сравнению с продолжающими принимать иммуносупрессивные препараты стимулирует энтузиазм исследователей в отношении разработки новых подходов, основанных на обеспечении механизмов толерантности к пересаженным аллотрансплантатам [147].

Проблему выбора приоритета между индукцией иммунологической толерантности или активацией регуляции иммунного ответа при трансплантации солидных органов можно назвать основным трендом современной трансплантационной иммунологии. Напомним: согласно классическому определению R.E. Billingham и P.B. Medawar, при формировании трансплантационной толерантности не происходит продуктивной активации антигенспецифичного клона лимфоцитов, в то время как иммунная система устойчиво воспринимает чужеродный антиген как собственный и не отвечает на него [148]. В случаях когда продуктивная активация аутореактивного клона реализуется, а затем подавляется, имеет место механизм индукции иммунной супрессии, или иммунорегуляции. Механизмы супрессии подразумевают делецию клона при помощи апоптоза с последующим поддержанием состояния анергии на основе клеток, обладающих этими свойствами. В свете вышесказанного очевидно, что иммунологическая толерантность по определению имеет существенное отличие от иммунологической супрессии, при которой подавляется уже состоявшийся иммунный ответ. Эти два процесса (толерантность и супрессия) формируются и реализуются на разных этапах лимфопоэза и иммуногенеза лимфоцитов, следовательно, они нетождественны [149, 150].

Однако в современной интерпретации термина «трансплантационная толерантность» лежит отсутствие признаков иммунной реакции трансплантата в долгосрочной перспективе без применения иммуносупрессивных препаратов с сохранением компетентности иммунной системы, независимо от того, каким путем это реализуется.

Основанием для разработки новых стратегий, основанных на индукции толерогенного эффекта реципиентов в посттрансплантационном периоде, послужило также наличие побочных эффектов, провоцированных иммуносупрессивной терапией. В связи с этим возникает справедливый вопрос о необходимости введения критериев контроля за оптимальной концентрацией этих препаратов в крови, достаточной для предупреждения отторжения и не вызывающей побочные эффекты. Установление терапевтической цели для

ингибиторов кальциневрина затруднено стандартными протоколами, обобщенными для управления большим количеством реципиентов, но не специфичными для индивидуальной клинической ситуации каждого пациента [151]. Кроме того, ингибиторы кальциневрина имеют непредсказуемую ассоциацию уровня дозы и выраженности эффекта, индивидуальные фармакокинетические различия и неясную зависимость уровня токсичности [152, 153]. Побочные эффекты наблюдаются даже при уровнях ниже «терапевтического диапазона» [154].

Следует учитывать, что уровень препарата, определяемый методом иммуноанализа, не коррелирует строго с эффективностью иммуносупрессивного препарата или уровнем иммуносупрессии [155, 156]. FDA переквалифицировало интерпретацию результатов измерения уровня такролимуса и циклоспорина в крови, уточняя, что не существует стандартных терапевтических диапазонов и эти тесты не должны использоваться отдельно для корректировки дозы препарата [157]. Известно, что концентрация такролимуса зависит от переменного его метаболизма. Такролимус метаболизируется ферментами CYP3A в тонкой кишке. Ферментативная активность между больными может различаться в 5 раз [158]. Генетические полиморфизмы CYP3A показали более высокий клиренс такролимуса и более низкие уровни у некоторых реципиентов трансплантата почки [159]. В связи с этим при выборе начальной и поддерживающей дозы иммуносупрессантов для предотвращения осложнений от избыточной или недостаточной иммуносупрессии может быть полезен корреляционный анализ полиморфизма цитохрома P450 и P-гликопротеина, участвующих в метаболизме этих лекарственных средств. Оптимальные дозы других лекарственных препаратов также остаются неопределенными.

Таким образом, можно продолжать использовать терапевтический мониторинг лекарственных средств для оказания помощи клиницистам в ведении пациентов, но, по нашему мнению, в будущем он едва ли станет доминирующим методом мониторинга иммунной системы после трансплантации солидных органов.

Одним из основных факторов, влияющих на дозировку препарата и иммуносупрессию после трансплантации органа, служит наличие осложнений. В частности, если у пациентов после трансплантации развиваются инфекционные осложнения или злокачественная опухоль, часто эмпирически снижается иммуносупрессия. Соответственно, пациенты, перенесшие отторжение, получают повышенное лечение. Очевидно, что это грубый метод мониторинга иммуносупрессии. Целью же иммунного мониторинга является оптимизация иммуносупрессии до наступления клинических событий.

Более селективные и безопасные методы лечения для индукции, поддержания иммуносупрессии или лечения отторжения могут быть получены с помощью специфических для донора стратегий индуцирования толерантности. Именно на купирование прогрессирующего и необратимого повреждения аллотрансплантата в отдаленном периоде направлен поиск новых медицинских технологий на основе клеточной биотерапии. Предложенной панацеей этой проблемы стала индукция иммунологической толерогенности (но не толерантности): концепция, ориентированная на манипулирование иммунными клетками с целью создания баланса регуляторных и эффекторных механизмов в иммунной среде, поддерживающей выживаемость трансплантата без вмешательства в важнейшие механизмы иммунного надзора и одновременно отсутствие токсичности, связанной с иммунодепрессантами [160].

Учитывая вышесказанное, принципиально важно, что разработки в области клеточной терапии показывают: в настоящее время доступны клинически применимые методы лечения для стимулирования иммунорегуляторных реакций, которые могут принести пользу реципиентам трансплантата за счет снижения их зависимости от поддерживающей иммуносупрессии или предотвращения хронического иммунологического повреждения трансплантата [161]. Сообщество трансплантологов сталкивается сегодня с актуальным вопросом: следует ли использовать эту перспективную новую технологию или ее риски перевешивают прогнозируемые эффекты.

Ответ на этот вопрос неоднозначен. Мнения иммунологов-трансплантологов относительно клинической целесообразности и ценности клеточной иммунорегуляторной терапии разделились. С одной стороны, стимулирование иммунологической регуляции считается недоказанным терапевтическим подходом, а клеточные методы лечения – слишком непрактичными и трудно воспроизводимыми для рутинного применения. С другой стороны, индукция иммунологической регуляции рассматривается как наиболее вероятная альтернатива общей иммуносупрессивной терапии, которая неизбежно токсична и плохо контролирует хронические аллоиммунные реакции [162]. Поскольку сегодня нет традиционных препаратов для усиления иммунорегуляторных эффектов, многие трансплантологи рассматривают клеточную терапию как перспективный способ установления контроля за аллоспецифической реакцией у пациентов и,

следовательно, улучшения отдаленных результатов трансплантации [163]. Эта дискуссия в последнее время стала поляризованной, так как хроническая высокодозная традиционная иммуносупрессия, в частности режимы на основе ингибиторов кальциневрина и блокада рецептора к интерлейкину-2, препятствует развитию операционной толерантности за счет неизбирательного клиренса иммунорегуляторных клеток, считающихся необходимыми для индукции толерантности [164]. Именно поэтому большинство сторонников клеточной терапии выступают за минимизацию или отмену использования ингибиторов кальциневрина. При этом важное значение имеют исследования, которые показали, что операционная толерантность может быть основана на иммунных показателях и клинических параметрах, которые окажутся неоценимыми при разработке будущих протоколов, индуцирующих толерантность [165]. Поиск консенсусного подхода, позволяющего опробовать клеточную терапию для индукции иммунорегуляторного потенциала в безопасном, но потенциально эффективном иммуносупрессивном контексте при трансплантации солидных органов, представляет собой приоритетную задачу современной трансплантологии.

Заключение

При трансплантации солидных органов и костного мозга эффективность и безопасность ЭКФ доказаны, когда метод применяется во время острых и хронических эпизодов отторжения.

На протяжении многих лет ЭКФ зарекомендовал себя как безопасная процедура с редкими осложнениями, отсутствием длительных побочных эффектов и небольшим количеством противопоказаний [6]. Клинические преимущества ЭКФ при РТПХ и кардиоторакальной трансплантации детально описаны, тем не менее он продолжает оставаться специализированной и дорогостоящей терапией. Оптимальные условия для получения продуктов ЭКФ полностью не определены, а иммунологические эффекты ЭКФ у пациентов изучены недостаточно; кроме того, при трансплантации солидных органов не были систематически исследованы оптимальные дозы клеток, частота лечения и сопутствующее медикаментозное сопровождение. На наш взгляд, учитывая многочисленные теоретические предпосылки, обосновывающие целесообразность применения ЭКФ при трансплантации печени, а также дефицит мирового опыта, необходимо разработать протокол с полноценной базой проведения иммунологических и молекулярно-генетических исследований с целью обосновать включение ЭКФ в стандарт профилактики и лечения реакции отторжения в различные посттрансплантационные периоды. В будущем, благодаря более полному пониманию иммунологических механизмов ЭКФ, возможно, удастся расширить его применение при трансплантации. По нашему мнению, процедуры ЭКФ должны в конечном итоге соответствовать критериям качества, применяемым в настоящее время для фармакологических препаратов.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Кильдюшевский – поиск и анализ литературы, концепция статьи; Я.Г. Мойсюк – анализ литературы, редактирование текста; А.В. Молочков – редактирование и финальное утверждение текста рукописи; Т.А. Митина – анализ литературы, написание текста; А.П. Фаенко – анализ литературы, дизайн статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Mueller NJ. New immunosuppressive strategies and the risk of infection. Transpl Infect Dis. 2008;10(6):379–84. doi: 10.1111/j.1399-3062.2008.00346.x.
2. Zafar SY, Howell DN, Gockerman JP. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. Oncologist. 2008;13(7):769–78. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0251.
3. Golshayan D, Pascual M. Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation: an overview. Drugs. 2008;68(15): 2113–30. doi: 10.2165/00003495-200868150-00004.
4. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. Blood. 2002;100(3):941–7. doi: 10.1182/blood-2002-01-0068.
5. Heshmati F. Mechanisms of action of extracorporeal photochemotherapy. Transfus Apher Sci. 2003;29(1):61–70. doi: 10.1016/S1473-0502(03)00103-4.
6. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD – can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? Nat Clin Pract Oncol. 2006;3(6): 302–14. doi: 10.1038/ncponc0511.
7. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. N Engl J Med. 1987;316(6):297–303. doi: 10.1056/NEJM198702053160603.
8. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus

statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. Br J Dermatol. 2008;158(4):659–78. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08415.x.
9. Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G, Del Fante C, Bergamaschi P, Maccario R, Pession A, Locatelli F. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. Transfusion. 2001;41(10):1299–305. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41101299.x.
10. Foss FM, Gorgun G, Miller KB. Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2002;29(9): 719–25. doi: 10.1038/sj.bmt.1703529.
11. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. Ther Apher. 2002;6(4):296–304. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00448.x.
12. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, Engelhardt BG, Kassim A, Worel N, Knobler R, Russell N, Socie G. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(7):1129–33. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.018.
13. Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. Ther Adv Hematol. 2013;4(5):320–34. doi: 10.1177/2040620713490316.
14. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, Bacigalupo A, Locatelli F, Carlier P, Bosi A; Società Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIdEM); Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. Transfusion. 2013;53(10):2340–52. doi: 10.1111/trf.12059.
15. Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R, Gasparro FP, Vowels BR. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. J Invest Dermatol. 1996;107(2): 235–42. doi: 10.1111/1523-1747.ep12329711.
16. Whittle RM, Denney H, Chantry AD, Alfred A, Taylor PC. Comparison of the CELLEX™ and UVAR-XTS™ closed-system extracorporeal photopheresis devices in the treatment of chronic graft-versus-host disease. J Clin Apher. 2017;32(6):462–73. doi: 10.1002/jca.21541.
17. Perseghin P. Extracorporeal Photochemotherapy as a Challenging Treatment for Cutaneous T-Cell Lymphoma, Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease, Organ Rejection and T-Lymphocyte-Mediated Autoimmune Diseases. Transfus Med Hemother. 2008;35(1):8–17. doi: 10.1159/000111755.
18. Hillen U, Meyer S, Schadendorf D, Kremens B. Photopheresis in pediatric patients with low-body weight using the UVAR XTS system. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8(1): 32–7. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07212.x.
19. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham HP, Schneiderman J, Witt V, Wu Y, Zantek ND, Dunbar NM, Schwartz GEJ. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher. 2019;34(3):171–354. doi: 10.1002/jca.21705.
20. Andreu G, Leon A, Heshmati F, Tod M, Menkes CJ, Baudelot J, Laroche L. Extracorporeal photochemotherapy: evaluation of two techniques and use in connective tissue disorders. Transfus Sci. 1994;15(4):443–54. doi: 10.1016/0955-3886(94)90178-3.
21. Andreola G, Babic A, Perseghin P, Crovetti G. Extracorporeal photochemotherapy: an Italian panel perspective on indications, methodologies and clinical results. Drugs Cell Ther Hematol. 2013;2(2):122–32. doi: 10.4081/dcth.2013.122.
22. Brosig A, Hähnel V, Orsó E, Wolff D, Holler E, Ahrens N. Technical comparison of four different extracorporeal photopheresis systems. Transfusion. 2016;56(10):2510–9. doi: 10.1111/trf.13728.
23. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28 Suppl 1(Suppl 1):1–37. doi: 10.1111/jdv.12311.
24. Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare. International Standards for Therapeutic Apheresis Units [Internet]. 1st ed. Version 1.7. Nov 2014.
25. Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, Rintala T, Watkins S. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology. Transfus Med. 2015;25(2):57–78. doi: 10.1111/tme.12205.
26. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, Bonney D, Das-Gupta E, Lawson S, Malladi RK, Douglas KW, Maher T, Guest J, Hartlett L, Fisher AJ, Child F, Scarisbrick JJ. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. Br J Haematol. 2017;177(2):287–310. doi: 10.1111/bjh.14537.
27. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. J Heart Lung Transplant. 2009;28(10):1031–49. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.004.
28. Khan UA, Williams SG, Fildes JE, Shaw SM. The pathophysiology of chronic graft failure in the cardiac transplant patient. Am J Transplant. 2009;9(10):2211–6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02807.x.
29. Costanzo-Nordin MR, Hubbell EA, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Mullen GM, Heroux AL, Kao WG, McManus BM, Pifarre R, Robinson JA. Photopheresis versus corticosteroids in the therapy of heart transplant rejection. Preliminary clinical report. Circulation. 1992;86(5 Suppl):II242–50.
30. Costanzo-Nordin MR, Hubbell EA, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Mullen GM, Heroux AL, Kao WG, McManus BM, Pifarre R, Robinson JA. Successful treatment of heart transplant rejection with photopheresis. Transplantation. 1992;53(4):808–15. doi: 10.1097/00007890-199204000-00021.
31. Costanzo-Nordin MR, McManus BM, Wilson JE, O'Sullivan EJ, Hubbell EA, Robinson JA. Efficacy of photopheresis in the rescue therapy of acute cellular rejection in human heart allografts: a preliminary clinical and immunopathologic report. Transplant Proc. 1993;25(1 Pt 2):881–3.
32. Rose EA, Barr ML, Xu H, Pepino P, Murphy MP, McGovern MA, Ratner AJ, Watkins JF, Marboe CC, Berger CL. Photochemotherapy in human heart transplant recipients at high risk for fatal rejection. J Heart Lung Transplant. 1992;11(4 Pt 1):746–50.
33. Dall'Amico R, Livi U, Milano A, Montini G, Andreetta B, Murer L, Zacchello G, Thiene G, Casarotto D, Zacchello F. Extracorporeal photochemotherapy as adjuvant treatment of heart transplant recipients with recurrent rejection. Transplantation. 1995;60(1):45–9. doi: 10.1097/00007890-199507150-00009.
34. Dall'Amico R, Montini G, Murer L, Andreetta B, Tursi V, Feltrin G, Guzzi G, Angelini A, Zacchello G, Livi U. Benefits of photopheresis in the treatment of heart transplant patients with multiple/refractory rejection. Transplant Proc. 1997;29(1–2):609–11. doi: 10.1016/s0041-1345(96)00323-5.
35. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, Dorent R, Rogers JG, Radovancević B, Taylor DO, Jeevanandam V, Marboe CC. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. N Engl J Med. 1998;339(24):1744–51. doi: 10.1056/NEJM199812103392404.

36. Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, McLaughlin SN, Stouch BC, Starnes VA, Rose EA. Prophylactic photopheresis and chronic rejection: effects on graft intimal hyperplasia in cardiac transplantation. Clin Transplant. 2000;14(2):162–6. doi: 10.1034/j.1399-0012.2000.140211.x.
37. Dall'Amico R, Montini G, Murer L, Andreetta B, Zacchello G, Gambino A, Feltrin G, Caforio A, Tursi V, Livi U. Extracorporeal photochemotherapy after cardiac transplantation: a new therapeutic approach to allograft rejection. Int J Artif Organs. 2000;23(1):49–54.
38. Kirklin JK, Brown RN, Huang ST, Naftel DC, Hubbard SM, Rayburn BK, McGiffin DC, Bourge RB, Benza RL, Tallaj JA, Pinderski LJ, Pamboukian SV, George JF, Marques M. Rejection with hemodynamic compromise: objective evidence for efficacy of photopheresis. J Heart Lung Transplant. 2006;25(3):283–8. doi: 10.1016/j.healun.2005.10.004.
39. Barten MJ, Dieterlen MT. Extracorporeal photopheresis after heart transplantation. Immunotherapy. 2014;6(8):927–44. doi: 10.2217/imt.14.69.
40. Savignano C, Rinaldi C, Tursi V, Dolfini C, Isola M, Livi U, De Angelis V. Extracorporeal photochemotherapy in heart transplant rejection: A single-center experience. Transfus Apher Sci. 2017;56(4):520–4. doi: 10.1016/j.transci.2017.07.009.
41. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher. 2010;25(3):83–177. doi: 10.1002/jca.20240.
42. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher. 2016;31(3):149–62. doi: 10.1002/jca.21470.
43. Patel J, Klapper E, Shafi H, Kobashigawa JA. Extracorporeal photopheresis in heart transplant rejection. Transfus Apher Sci. 2015;52(2):167–70. doi: 10.1016/j.transci.2015.02.004.
44. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, Kobashigawa JA, Lindenfeld J, Masri SC, Miller D, O'Connell J, Rodriguez ER, Rosengard B, Self S, White-Williams C, Zeevi A; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiopulmonary Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Antibody-mediated rejection in cardiac transplantation: emerging knowledge in diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(18):1608–39. doi: 10.1161/CIR.0000000000000093.
45. Bemiss BC, Witt CA. Chronic lung allograft dysfunction following lung transplantation: challenges and solutions. Transplant Res Risk Manage. 2014;6:87–97. doi: 10.2147/TRRM.S50896.
46. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant. 2016;35(10):1170–84. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.001.
47. Snell GI, Westall GP. Immunosuppression for lung transplantation: evidence to date. Drugs. 2007;67(11):1531–9. doi: 10.2165/00003495-200767110-00002.
48. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant. 2014;33(2):127–33. doi: 10.1016/j.healun.2013.10.022.
49. Verleden SE, Vandermeulen E, Ruttens D, Vos R, Vaneylen A, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD) and restrictive allograft syndrome (RAS). Semin Respir Crit Care Med. 2013;34(3):352–60. doi: 10.1055/s-0033-1348463.
50. Fisher AJ, Rutherford RM, Bozzino J, Parry G, Dark JH, Corris PA. The safety and efficacy of total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Am J Transplant. 2005;5(3):537–43. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00709.x.
51. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Transplantation. 2008;85(1):36–41. doi: 10.1097/01.tp.0000295981.84633.bc.
52. Groves S, Galazka M, Johnson B, Corcoran T, Verceles A, Britt E, Todd N, Griffith B, Smaldone GC, Iacono A. Inhaled cyclosporine and pulmonary function in lung transplant recipients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010;23(1):31–9. doi: 10.1089/jamp.2009.0748.
53. Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, Youssef JG, Corcoran TE, Seiler DA, Dauber JH, Smaldone GC, Zeevi A, Yousem SA, Fung JJ, Burckart GJ, McCurry KR, Griffith BP. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. N Engl J Med. 2006;354(2):141–50. doi: 10.1056/NEJMoa043204.
54. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, Roman A, Aris R, Sole A, Hmissi A, Pirron U; RAD B159 Study Group. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. Am J Transplant. 2006;6(1):169–77. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01134.x.
55. Benden C, Haughton M, Leonard S, Huber LC. Therapy options for chronic lung allograft dysfunction-bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: A systematic review. J Heart Lung Transplant. 2017;36(9):921–33. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.030.
56. Andreu G, Achkar A, Couetil JP, Guillemain R, Heshmati F, Amrein C, Chevalier P, Guinvarch A, Dore MF, Capron F, et al. Extracorporeal photochemotherapy treatment for acute lung rejection episode. J Heart Lung Transplant. 1995;14(4):793–6.
57. Slovis BS, Loyd JE, King LE Jr. Photopheresis for chronic rejection of lung allografts. N Engl J Med. 1995;332(14):962. doi: 10.1056/NEJM199504063321417.
58. O'Hagan AR, Stillwell PC, Arroliga A, Koo A. Photopheresis in the treatment of refractory bronchiolitis obliterans complicating lung transplantation. Chest. 1999;115(5):1459–62. doi: 10.1378/chest.115.5.1459.
59. Villanueva J, Bhorade SM, Robinson JA, Husain AN, Garrity ER Jr. Extracorporeal photopheresis for the treatment of lung allograft rejection. Ann Transplant. 2000;5(3):44–7.
60. Salerno CT, Park SJ, Kreykes NS, Kulick DM, Savik K, Hertz MI, Bolman RM 3rd. Adjuvant treatment of refractory lung transplant rejection with extracorporeal photopheresis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117(6):1063–9. doi: 10.1016/s0022-5223(99)70241-2.
61. Benden C, Speich R, Hofbauer GF, Irani S, Eich-Wanger C, Russi EW, Weder W, Boehler A. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. Transplantation. 2008;86(11):1625–7. doi: 10.1097/TP.0b013e31818bc024.
62. Astor TL, Weill D. Extracorporeal photopheresis in lung transplantation. J Cutan Med Surg. 2003;7(4 Suppl):20–4. doi: 10.1007/s10227-003-5005-x.
63. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2010;29(4):424–31. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.029.
64. Jaksch P, Scheed A, Keplinger M, Ernst MB, Dani T, Just U, Nahavandi H, Klepetko W, Kno-

bler R. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31(9):950–7. doi: 10.1016/j.healun.2012.05.002.
65. Barr ML. Call it BOS, call it CLAD – the need for prospective clinical trials and elucidating the mechanism of extracorporeal photopheresis. Am J Transplant. 2013;13(4):833–4. doi: 10.1111/ajt.12158.
66. Greer M, Dierich M, De Wall C, Suhling H, Rademacher J, Welte T, Haverich A, Warnecke G, Ivanyi P, Buchholz S, Gottlieb J, Fuehner T. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients. Am J Transplant. 2013;13(4):911–8. doi: 10.1111/ajt.12155.
67. ClinicalTrials.gov. Extracorporeal Photopheresis for Medicare Recipients of Lung Allografts (ECP) [Internet]. 2014 Jul 3. Updated 2020 Aug 26. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02181257.
68. Gaston RS, Fieberg A, Hunsicker L, Kasiske BL, Leduc R, Cosio FG, Gourishankar S, Grande J, Mannon RB, Rush D, Cecka JM, Connett J, Matas AJ. Late graft failure after kidney transplantation as the consequence of late versus early events. Am J Transplant. 2018;18(5):1158–67. doi: 10.1111/ajt.14590.
69. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. Am J Transplant. 2011;11(3):450–62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x.
70. Keith DS, Vranic G, Nishio-Lucar A. Graft Function and Intermediate-Term Outcomes of Kidney Transplants Improved in the Last Decade: Analysis of the United States Kidney Transplant Database. Transplant Direct. 2017;3(6):e166. doi: 10.1097/TXD.0000000000000654.
71. Koo EH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim SJ, Kim DJ, Kim YG, Oh HY, Huh W. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. Kidney Res Clin Pract. 2015;34(3):160–4. doi: 10.1016/j.krcp.2015.06.003.
72. Jalalzadeh M, Mousavinasab N, Peyrovi S, Ghadiani MH. The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome. Nephrourol Mon. 2015;7(1):e24439. doi: 10.5812/numonthly.24439.
73. Pesce F, Martino M, Fiorentino M, Rollo T, Simone S, Gallo P, Stallone G, Grandaliano G, Schena A, Margiotta M, Mininni D, Palieri R, Lucarelli G, Battaglia M, Gesualdo L, Castellano G. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients during the first-year influence long-term graft function: a single-center retrospective cohort study. J Nephrol. 2019;32(4):661–8. doi: 10.1007/s40620-019-00591-5.
74. Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ, Зайденов ВА, Томилина НА. Морфологическая структура патологии почечного аллотрансплантата и ее влияние на отдаленный прогноз. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(1):45–54. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54. [Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyukhina LYu, Kim IG, Zaydenov VA, Tomilina NA. [Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results]. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2018;20(1):45–54. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-45-54.]
75. Horina JH, Müllegger RR, Horn S, Holzer H, Halwachs G, Kerl H, Wolf P. Photopheresis for renal allograft rejection. Lancet. 1995;346(8966):61. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92696-8.
76. Sunder-Plassman G, Druml W, Steininger R, Hönigsmann H, Knobler R. Renal allograft rejection controlled by photopheresis. Lancet. 1995;346(8973):506. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91355-6.
77. Genberg H, Kumlien G, Shanwell A, Tydén G. Refractory acute renal allograft rejection successfully treated with photopheresis. Transplant Proc. 2005;37(8):3288–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.09.003.
78. Fernández EJ, López C, Ramírez A, Guerra R, López L, Fernández F, Tapia M, García-Cantón C. Role of photopheresis in the treatment of refractory cellular rejection in kidney transplantation. Nefrologia. 2016;36(3):327–8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.023.
79. Kumlien G, Genberg H, Shanwell A, Tydén G. Photopheresis for the treatment of refractory renal graft rejection. Transplantation. 2005;79(1):123–5. doi: 10.1097/01.tp.0000147197.24050.61.
80. Lai Q, Pretagostini R, Gozzer M, Cinti P, Meo D, Vita F, Shafii Bafti M, Poli L, Novelli G, Rossi M, Girelli G, Berloco PB. Multimodal therapy with combined plasmapheresis, photoapheresis, and intravenous immunoglobulin for acute antibody-mediated renal transplant rejection: a 2-year follow-up. Transplant Proc. 2011;43(4):1039–41. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.03.023.
81. Lamioni A, Carsetti R, Legato A, Landolfo A, Isacchi G, Emma F, Bottazzo GF, Dello Strologo L. Induction of regulatory T cells after prophylactic treatment with photopheresis in renal transplant recipients. Transplantation. 2007;83(10):1393–6. doi: 10.1097/01.tp.0000261635.30578.d8.
82. Kusztal M, Kościelska-Kasprzak K, Gdowska W, Zabińska M, Myszka M, Kłak R, Krajewska M, Boratyńska M, Szyber P, Chudoba P, Patrzałek D, Klinger M. Extracorporeal photopheresis as an antirejection prophylaxis in kidney transplant recipients: preliminary results. Transplant Proc. 2011;43(8):2938–40. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.08.061.
83. Федулкина ВА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Столяревич ЕС, Кантария РО, Зулькарнаев АБ. Трансляционная клеточная иммунотерапия при аллотрансплантации трупной почки у урологических больных. Альманах клинической медицины. 2013;28:25–31. doi: 10.18786/2072-0505-2013-28-25-31. [Fedulkina VA, Vatazin AV, Kildyushevskiy AV, Stolyarevich ES, Kantaria RO, Zulkarnayev AB. [Translational cellular immunotherapy for cadaveric kidney allograft in urological patients]. Almanac of Clinical Medicine. 2013;28:25–31. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2013-28-25-31.]
84. Фаенко АП, Зулькарнаев АБ, Федулкина ВА, Кантария РО, Кильдюшевский АВ, Ватазин АВ. Отдаленные клинические результаты применения фотофереза в качестве профилактики отторжения почечного аллотрансплантата. Клиническая нефрология. 2018;(2):37–42. doi: 10.18565/nephroiogy.2018.2.37-42. [Fayenko AP, Zulkarnaev AB, Fedulkina VA, Kantaria RO, Kildyushevsky AV, Vatazin AV. [Long-term clinical results of the use of photopheresis as a prophylaxis of renal allograft rejection]. Clinical Nephrology. 2018;(2):37–42. Russian. doi: 10.18565/nephroiogy.2018.2.37-42.]
85. Фаенко АП, Зулькарнаев АБ, Чуксина ЮЮ, Федулкина ВА, Кантария РО, Кильдюшевский АВ, Ватазин АВ. Отдаленные результаты профилактического применения фотофереза при трансплантации почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(1):55–65. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-55-65. [Faenko AP, Zulkarnayev AB, Chuksina JJ, Fedulkina VA, Kantaria RO, Kildyushevskiy AV, Vatazin AV. [Of photopheresis in kidney transplantation]. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2018;20(1):55–65. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2018-1-55-65.]
86. Шифф ЮР, Соррел МФ, Мэддрей УС. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 592 с. [Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's Diseases of the Liver (2 Volume Set). 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 1672 p.]
87. Шумаков ВИ, ред. Трансплантология: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. 544 с. [Shumakov VI, editor. [Transplantation. A guide for doctors]. Moscow: MIA; 2006. 544 p. Russian.]
88. Busuttil R, Klintmalm G. Transplantation of the liver. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 1568 p.
89. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. Transplantation. 1997;64(12):1801–7. doi: 10.1097/00007890-199712270-00030.
90. Neuberger J. Liver transplantation. J Hepatol. 2000;32(1 Suppl):198–207. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80426-2.
91. Sudan DL, Venkataramani A, Lynch J, Lynch JC, Fox IJ, Jr Shaw BW, Langnas AN. Causes of late

mortality in survivors of liver transplantation. Transplantation. 1999;67:S564.
92. Rabkin JM, de La Melena V, Orloff SL, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Late mortality after orthotopic liver transplantation. Am J Surg. 2001;181(5):475–9. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00595-5.
93. Gelson W, Hoare M, Dawwas MF, Vowler S, Gibbs P, Alexander G. The pattern of late mortality in liver transplant recipients in the United Kingdom. Transplantation. 2011;91(11): 1240–4. doi: 10.1097/TP.0b013e31821841ba.
94. Asfar S, Metrakos P, Fryer J, Verran D, Ghent C, Grant D, Bloch M, Burns P, Wall W. An analysis of late deaths after liver transplantation. Transplantation. 1996;61(9):1377–81. doi: 10.1097/00007890-199605150-00016.
95. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, Levitsky J. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. Transplantation. 2010;89(2):222–6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c3c2ff.
96. Gómez-Manero N, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Cienfuegos JA, Prieto J. Prognostic model for early acute rejection after liver transplantation. Liver Transpl. 2001;7(3): 246–54. doi: 10.1053/jlts.2001.22460. Erratum in: Liver Transpl. 2002;8(6):573.
97. Ziolkowski J, Paczek L, Niewczas M, Senatorski G, Oldakowska-Jedynak U, Wyzgal J, Foroncewicz B, Mucha K, Zegarska J, Nyckowski P, Zieniewicz K, Patkowski W, Krawczyk M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B. Acute liver transplant rejection: incidence and the role of high-doses steroids. Transplant Proc. 2003;35(6): 2289–91. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00797-8.
98. Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, Williams R. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. Hepatology. 1998;27(4): 926–33. doi: 10.1002/hep.510270406.
99. Mazariegos GV, Ramos H, Shapiro R, Zeevi A, Fung JJ, Starzl TE. Weaning of immunosuppression in long-term recipients of living related renal transplants: a preliminary study. Transplant Proc. 1995;27(1):207–9.
100. Pons JA, Yélamos J, Ramírez P, Oliver-Bonet M, Sánchez A, Rodríguez-Gago M, Navarro J, Bermejo J, Robles R, Parrilla P. Endothelial cell chimerism does not influence allograft tolerance in liver transplant patients after withdrawal of immunosuppression. Transplantation. 2003;75(7):1045–7. doi: 10.1097/01.TP.0000058472.71775.7D.
101. Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, Hayashi M, Kanematsu T, Tanaka K. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. Transplantation. 2001;72(3):449–54. doi: 10.1097/00007890-200108150-00016.
102. Calne RY. Prope tolerance: the future of organ transplantation – from the laboratory to the clinic. Transplantation. 2004;77(6):930–2. doi: 10.1097/01.tp.0000117776.14277.03.
103. Wieërs G, Gras J, Bourdeaux C, Truong DQ, Latinne D, Reding R. Monitoring tolerance after human liver transplantation. Transpl Immunol. 2007;17(2):83–93. doi: 10.1016/j.trim.2006.09.020.
104. Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunological tolerance and liver transplantation. J Hepatol. 2004;41(5):698–705. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.013.
105. Pons JA, Revilla-Nuin B, Baroja-Mazo A, Ramírez P, Martínez-Alarcón L, Sánchez-Bueno F, Robles R, Rios A, Aparicio P, Parrilla P. FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver transplant patients during immunosuppression withdrawal. Transplantation. 2008;86(10):1370–8. doi: 10.1097/TP.0b013e318188d3e6.
106. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. Nat Immunol. 2003;4(4):330–6. doi: 10.1038/ni904.
107. Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. Nat Rev Immunol. 2003;3(3):199–210. doi: 10.1038/nri1027.
108. Li Y, Koshiba T, Yoshizawa A, Yonekawa Y, Masuda K, Ito A, Ueda M, Mori T, Kawamoto H, Tanaka Y, Sakaguchi S, Minato N, Wood KJ, Tanaka K. Analyses of peripheral blood mononuclear cells in operational tolerance after pediatric living donor liver transplantation. Am J Transplant. 2004;4(12): 2118–25. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00611.x.
109. Martínez-Llordella M, Puig-Pey I, Orlando G, Ramoni M, Tisone G, Rimola A, Lerut J, Latinne D, Margarit C, Bilbao I, Brouard S, Hernández-Fuentes M, Soulillou JP, Sánchez-Fueyo A. Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. Am J Transplant. 2007;7(2):309–19. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01621.x.
110. Louis S, Braudeau C, Giral M, Dupont A, Moizant F, Robillard N, Moreau A, Soulillou JP, Brouard S. Contrasting CD25hiCD4^{+} T cells/FOXP3 patterns in chronic rejection and operational drug-free tolerance. Transplantation. 2006;81(3):398–407. doi: 10.1097/01.tp.0000203166.44968.86.
111. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science. 2003;299(5609):1057–61. doi: 10.1126/science.1079490.
112. Lehrer MS, Ruchelli E, Olthoff KM, French LE, Rook AH. Successful reversal of recalcitrant hepatic allograft rejection by photopheresis. Liver Transpl. 2000;6(5):644–7. doi: 10.1053/jlts.2000.9745.
113. Starzl TE, Murase N, Thomson A, Demetris AJ. Liver transplants contribute to their own success. Nat Med. 1996;2(2):163–5. doi: 10.1038/nm0296-163.
114. Starzl TE, Murase N, Demetris A, Trucco M, Fung J. The mystique of hepatic tolerogenicity. Semin Liver Dis. 2000;20(4):497–510. doi: 10.1055/s-2000-13158.
115. Starzl TE. The "privileged" liver and hepatic tolerogenicity. Liver Transpl. 2001;7(10):918–20. doi: 10.1053/jlts.2001.0070918.
116. Urbani L, Mazzoni A, De Simone P, Catalano G, Coletti L, Petruccelli S, Biancofiore G, Bindi L, Scatena F, Filipponi F. Avoiding calcineurin inhibitors in the early post-operative course in high-risk liver transplant recipients: The role of extracorporeal photopheresis. J Clin Apher. 2007;22(4):187–94. doi: 10.1002/jca.20111.
117. Urbani L, Mazzoni A, Bianco I, Grazzini T, De Simone P, Catalano G, Montin U, Petruccelli S, Morelli L, Campani D, Pollina L, Biancofiore G, Bindi L, Tascini C, Menichetti F, Scatena F, Filipponi F. The role of immunomodulation in ABO-incompatible adult liver transplant recipients. J Clin Apher. 2008;23(2):55–62. doi: 10.1002/jca.20156.
118. Mazzoni A, Giampietro C, Bianco I, Grazzini T, Nencini C, Pileggi C, Scatena F, Filipponi F, Ghinolfi D, Catalano G, Biancofiore G, Bindi ML, Urbani L. Extracorporeal photopheresis and liver transplantation: Our experience and preliminary data. Transfus Apher Sci. 2017;56(4): 515–9. doi: 10.1016/j.transci.2017.07.008.
119. Urbani L, Mazzoni A, Catalano G, De Simone P, Vanacore R, Pardi C, Bortoli M, Biancofiore G, Campani D, Perrone V, Mosca F, Scatena F, Filipponi F. The use of extracorporeal photopheresis for allograft rejection in liver transplant recipients. Transplant Proc. 2004;36(10):3068–70. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.071.
120. Urbani L, Mazzoni A, Colombatto P, Biancofiore G, Bindi L, Tascini C, Menichetti F, Brunetto M, Scatena F, Filipponi F. Potential applications of extracorporeal photopheresis in liver transplantation. Transplant Proc. 2008;40(4):1175–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.071.
121. Perotti C, Torretta L, Viarengo G, Roveda L, Bernuzzi S, Carbone S, Del Fante C, La Torre R, Locatelli F, Bonetti F, Gabba P, Bellosta M, Salvaneschi L. Feasibility and safety of a new technique of extracorporeal photochemotherapy: experience of 240 procedures. Haematologica. 1999;84(3):237–41.
122. Jaksch P, Knobler R. ECP and solid organ transplantation. Transfus Apher Sci. 2014;50(3): 358–62. doi: 10.1016/j.transci.2014.04.006.
123. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, Litzow MR, Nieto Y, Savani BN, Schriber JR, Shaughnessy PJ, Wall DA, Carpenter PA. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(8):1150–63. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005.
124. Dall'Amico R, Murer L, Montini G, Andreetta B, Zanon GF, Zacchello G, Zacchello F. Successful treatment of recurrent rejection in renal transplant patients with photopheresis. J Am Soc Nephrol. 1998;9(1):121–7.
125. Bambauer R, Schneidewind-Müller JM, Schiel R, Latza R. Side-effects and complications in large-bore catheters for apheresis. Ther Apher Dial. 2003;7(2):221–4. doi: 10.1046/j.1526-0968.2003.00033.x.
126. Edelson BT, Donnelly JK, Cox-Potter TS, Shah KS, Dynis MS, Lublin DM. Heparin low . . .

photo no! Transfusion. 2006;46(5):683–4. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00784.x.
127. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease induces both immediate and progressive apoptotic processes. Br J Dermatol. 2002;146(1):59–68. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04560.x.
128. Marques MB, Tuncer HH. Photopheresis in solid organ transplant rejection. J Clin Apher. 2006;21(1):72–7. doi: 10.1002/jca.20089.
129. Biagi E, Di Biaso I, Leoni V, Gaipa G, Rossi V, Bugarin C, Renoldi G, Parma M, Balduzzi A, Perseghin P, Biondi A. Extracorporeal photochemotherapy is accompanied by increasing levels of circulating $CD4^+CD25^+GITR^+Foxp3^+CD62L^+$ functional regulatory T-cells in patients with graft-versus-host disease. Transplantation. 2007;84(1):31–9. doi: 10.1097/01.tp.0000267785.52567.9c.
130. Lamioni A, Parisi F, Isacchi G, Giorda E, Di Cesare S, Landolfo A, Cenci F, Bottazzo GF, Carsetti R. The immunological effects of extracorporeal photopheresis unraveled: induction of tolerogenic dendritic cells in vitro and regulatory T cells in vivo. Transplantation. 2005;79(7):846–50. doi: 10.1097/01.tp.0000157278.02848.c7.
131. Lamioni A, Carsetti R, Legato A, Landolfo A, Isacchi G, Emma F, Bottazzo GF, Dello Strologo L. Induction of regulatory T cells after prophylactic treatment with photopheresis in renal transplant recipients. Transplantation. 2007;83(10):1393–6. doi: 10.1097/01.tp.0000261635.30578.d8.
132. Meloni F, Cascina A, Miserere S, Perotti C, Vitulo P, Fietta AM. Peripheral $CD4^{(+)}CD25^{(+)}$ TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients. Transplant Proc. 2007;39(1):213–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.10.227.
133. Dieterlen MT, Bittner HB, Pierzchalski A, Dhein S, Mohr FW, Barten MJ. Immunological monitoring of extracorporeal photopheresis after heart transplantation. Clin Exp Immunol. 2014;176(1):120–8. doi: 10.1111/cei.12254.
134. Lorenz K, Rommel K, Mani J, Jin N, Hilgendorf I, Ho AD, Freund M, Schmitt M, Schmitt A. Modulation of lymphocyte subpopulations by extracorporeal photopheresis in patients with acute graft-versus-host disease or graft rejection. Leuk Lymphoma. 2015;56(3):671–5. doi: 10.3109/10428194.2014.931956.
135. Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, Aloush A, Grossman B, Hachem R, Mohanakumar T. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2014;33(9):950–6. doi: 10.1016/j.healun.2014.04.020.
136. Hachem R, Corris P. Extracorporeal Photopheresis for Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Lung Transplantation. Transplantation. 2018;102(7):1059–65. doi: 10.1097/TP.0000000000002168.
137. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. Transfus Apher Sci. 2002;26(3):205–16. doi: 10.1016/s1473-0502(02)00014-9.
138. Spisek R, Gasova Z, Bartunkova J. Maturation state of dendritic cells during the extracorporeal photopheresis and its relevance for the treatment of chronic graft-versus-host disease. Transfusion. 2006;46(1):55–65. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.00670.x.
139. Gasparro FP, Felli A, Schmitt IM. Psoralen photobiology: the relationship between DNA damage, chromatin structure, transcription, and immunogenic effects. Recent Results Cancer Res. 1997;143:101–27. doi: 10.1007/978-3-642-60393-8_8.
140. Marks DI, Fox RM. Mechanisms of photochemotherapy-induced apoptotic cell death in lymphoid cells. Biochem Cell Biol. 1991;69(10–11):754–60. doi: 10.1139/o91-115.
141. Gatza E, Rogers CE, Clouthier SG, Lowler KP, Tawara I, Liu C, Reddy P, Ferrara JL. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. Blood. 2008;112(4):1515–21. doi: 10.1182/blood-2007-11-125542.
142. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. Int J Cancer. 2001;91(4):438–47. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::aid-ijc1073>3.0.co;2-r.
143. Becherucci V, Allegro E, Brugnolo F, Piccini L, Gori V, Bisin S, Bindi B, Ceccantini R, Pavan P, Cunial V, Gentile F, Ermini S, Bambi F. Extracorporeal photopheresis as an immunomodulatory agent: Haematocrit-dependent effects on natural killer cells. J Clin Apher. 2017;32(4):257–65. doi: 10.1002/jca.21490.
144. Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, Tuettenberg A, Knop J, Enk AH. Identification and functional characterization of human $CD4^{(+)}CD25^{(+)}$ T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. J Exp Med. 2001;193(11):1285–94. doi: 10.1084/jem.193.11.1285.
145. Casey MJ, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011;20(6):610–5. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834b4343.
146. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. Am J Transplant. 2011;11(6):1226–35. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03539.x.
147. Newell KA, Phippard D, Turka LA. Regulatory cells and cell signatures in clinical transplantation tolerance. Curr Opin Immunol. 2011;23(5):655–9. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.008.
148. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. Nature. 1953;172(4379):603–6. doi: 10.1038/172603a0.
149. Xu H, Ildstad ST. Transplantation: is donor T-cell engraftment a biomarker for tolerance? Nat Rev Nephrol. 2012;8(10):560–1. doi: 10.1038/nrneph.2012.187.
150. Хаитов РМ, Игнатьева ГА, Сидорович ИГ. Иммунология. М.: Медицина; 2000. 432 с. [Khaitov RM, Ignat'eva GA, Sidorovich IG. [Immunology]. Moscow: Meditsina; 2000. 432 p. Russian.]
151. Levitsky J. Next level of immunosuppression: drug/immune monitoring. Liver Transpl. 2011;17 Suppl 3:S60–5. doi: 10.1002/lt.22385.
152. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(2):481–508. doi: 10.2215/CJN.04800908.
153. Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, Mullins R, Pirsch J, MacFarlane G, Schneller D, Ersfeld D, Frick M, Fitzsimmons WE, Virji M, Jain A, Brayman KL, Shaked A. Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. J Clin Pharmacol. 2001;41(5):542–51. doi: 10.1177/00912700122010429.
154. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med. 2007;357(25):2562–75. doi: 10.1056/NEJMoa067411.
155. Rovira P, Mascarell L, Truffa-Bachi P. The impact of immunosuppressive drugs on the analysis of T cell activation. Curr Med Chem. 2000;7(7):673–92. doi: 10.2174/0929867003374778.
156. Wieland E, Olbricht CJ, Süsal C, Gurragchaa P, Böhler T, Israeli M, Sommerer C, Budde K, Hartmann B, Shipkova M, Oellerich M. Biomarkers as a tool for management of immunosuppression in transplant patients. Ther Drug Monit. 2010;32(5):560–72. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181efb3d2.
157. U.S. Food & Drug Administration. Cyclosporine and Tacrolimus Assays – Class II Special Controls Guidance Document for Industry and FDA [Internet]. 2002 Sep 16. Available from: https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/cyclosporine-and-tacrolimus-assays-class-ii-special-controls-guidance-document-industry-and-fda.
158. Lampen A, Christians U, Guengerich FP, Watkins PB, Kolars JC, Bader A, Gonschior AK, Dralle H, Hackbarth I, Sewing KF. Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability. Drug Metab Dispos. 1995;23(12):1315–24.
159. MacPhee IA, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, Goldberg L, Holt DW. The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. Am J Transplant. 2004;4(6):914–9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00435.x.
160. Safinia N, Afzali B, Atalar K, Lombardi G, Lechler RI. T-cell alloimmunity and chronic allograft dysfunction. Kidney Int Suppl. 2010;(119):S2–12. doi: 10.1038/ki.2010.416.

161. Geissler EK, Hutchinson JA. Cell therapy as a strategy to minimize maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. Curr Opin Organ Transplant. 2013;18(4):408–15. doi: 10.1097/MOT.0b013e328363319d.
162. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. J Immunol. 2013;191(12):5785–91. doi: 10.4049/jimmunol.1390055.
163. Salisbury EM, Game DS, Lechler RI. Transplantation tolerance. Pediatr Nephrol. 2014;29(12):2263–72. doi: 10.1007/s00467-013-2659-5.
164. Jones TR, Ha J, Williams MA, Adams AB, Durham MM, Rees PA, Cowan SR, Pearson TC, Larsen CP. The role of the IL-2 pathway in costimulation blockade-resistant rejection of allografts. J Immunol. 2002;168(3):1123–30. doi: 10.4049/jimmunol.168.3.1123.
165. Sanchez-Fueyo A. Tolerance profiles and immunosuppression. Liver Transpl. 2013;19 Suppl 2:S44–8. doi: 10.1002/lt.23749.

Extracorporeal photopheresis in solid organ transplantation

A.V. Kildyushevsky[1] • Ya.G. Moysyuk[1] • A.V. Molochkov[1] • T.A. Mitina[1] • A.P. Faenko[1]

Despite the use of up-to-date immunosuppressive agents, graft rejection episodes are quite common and pose a serious threat to thousands of solid organ recipients. Continuous use of various combinations of immunosuppressants cause serious complications, such as arterial hypertension, post-transplant diabetes mellitus, renal failure, increased risk of infections, malignant neoplasms, etc. The attempts to achieve the desired or forced minimization of the graft immunosuppression are associated with the threat of its rejection, which makes it necessary to search for less toxic, non-medical, immunological, including cellular, management methods. One of the promising methods based on cell technology is extracorporeal photopheresis (ECP). ECP is a well-established second line therapy recommended for the prevention and treatment of refractory rejection of a heart transplant. ECP improves the pulmonary allograft functioning in patients with treatment resistant obliterating bronchiolitis syndrome. However, its value as a preventive method has not yet been established. ECP effectiveness for induction, maintenance, or anti-crisis therapy in transplantation of kidney, liver or other solid organs has been rather convincing, but the lack of randomized multicenter studies limits its use. The optimal ECP strategy has not been yet established. Nevertheless, current understanding of the pathophysiological and immunological aspects of ECP is sufficient to develop a standard methodology and technology for the procedure, as well as for a quality control system for ECP in kidney and liver transplant recipients. The review discusses possible mechanisms of the immunomodulating effect of ECP. ECP is being increasingly studied in prospective randomized trials with larger samples. This allows for an extension of its clinical indications with clear criteria, as well as for studying its multifactorial underlying immunomodulating mechanism of action. Further research is needed to identify biomarkers that could predict ECP effectiveness in solid organ transplantation.

Key words: extracorporeal photopheresis, heart transplantation, lung transplantation, liver transplantation

For citation: Kildyushevsky AV, Moysyuk YaG, Molochkov AV, Mitina TA, Faenko AP. Extracorporeal photopheresis in solid organ transplantation. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(3):207–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-046.

Received 20 May 2020; revised 23 June 2020; accepted 30 July 2020; published online 28 September 2020

Alexander V. Kildyushevsky – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy[1]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7079-8383
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 614 86 65.
E-mail: kildushev@yandex.ru

Yan G. Moysyuk – MD, PhD, Professor, Head of Department of Transplantology[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0002-9183.
E-mail: moysyuktrans@list.ru

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Deputy Director[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6456-998X. E-mail: a.molochkov@monikiweb.ru

Tatiana A. Mitina – MD, PhD, Head of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7493-0030. E-mail: mi_69@inbox.ru

Alexandr P. Faenko – MD, PhD, Associate Professor, Course of Clinical Transfusiology, Chair of Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Training Faculty[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6158-233X. E-mail: alexfaenko@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Kildyushevsky, the literature search and analysis, concept of the paper; Ya.G. Moysyuk, the literature analysis, text editing; A.V. Molochkov, text editing, approval of the final version of the manuscript; T.A. Mitina, the literature analysis, text writing; A.P. Faenko, the literature analysis, design of the paper. All the authors have made their significant contributions to the study conduct and manuscript preparation, have read and approved its final version before submission.

[1] Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение успешного применения VAC-терапии у пациента с инфекцией послеоперационной раны после трансплантации трупной почки

Шабунин А.В.[1, 2] • Парфенов И.П.[1] • Подкосов О.Д.[2] • Дроздов П.А.[2] • Еремин Д.А.[2] • Нестеренко И.В.[2] • Макеев Д.А.[2]

Раневая инфекция – самое частое осложнение после трансплантации почки. Ассоциирующееся с ним длительное нахождение больного в стационаре, повторные операции, значительные финансовые затраты определяют постоянный поиск оптимального метода лечения раневой инфекции. В описанном клиническом наблюдении у пациентки на 29-е сутки после трансплантации почки от донора со смертью мозга диагностировано инфицированное лимфоцеле верхнего полюса почечного трансплантата. Выполнено вскрытие инфицированного лимфоцеле и установлена VAC-система (англ. vacuum-assisted closure, вакуумное закрытие раны), трансплантатэктомия не проводилась. На фоне антибиотикотерапии, коррекции иммуносупрессивной терапии функция трансплантата оставалась стабильной, генерализации инфекционного процесса не наблюдали. Полное очищение раны произошло на 28-е сутки VAC-терапии, после чего рана была ушита наглухо. Пациентка выписана с функционирующим трансплантатом.

Ключевые слова: трансплантация почки, инфекция послеоперационной раны, VAC-терапия

Для цитирования: Шабунин АВ, Парфенов ИП, Подкосов ОД, Дроздов ПА, Еремин ДА, Нестеренко ИВ, Макеев ДА. Клиническое наблюдение успешного применения VAC-терапии у пациента с инфекцией послеоперационной раны после трансплантации трупной почки. Альманах клинической медицины. 2020;48(3):225–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-045.

Поступила 19.08.2020; доработана 29.08.2020; принята к публикации 31.08.2020; опубликована онлайн 28.09.2020

Трансплантация почки – лучший метод лечения пациентов с терминальным поражением почек [1]. Назначаемые после операции иммуносупрессанты служат профилактикой реакции отторжения, продлевают жизнь трансплантату, однако при этом снижают резистентность организма к инфекции, а также замедляют заживление ран. Раневая инфекция – самое частое осложнение после трансплантации почки, ассоциирующееся с длительным нахождением больного в стационаре, повторными операциями, значительными финансовыми затратами [2]. К факторам риска раневой инфекции относят возраст больного, сахарный диабет, избыточную массу тела, почечную недостаточность, прием стероидных препаратов [3].

В последние годы в гнойной хирургии для лечения различных видов ран применяется принцип отрицательного давления – VAC-терапия (англ. vacuum-assisted closure, вакуумное закрытие раны) [4–8]. Лечебный эффект метода заключается в усилении кровоснабжения раны, стимуляции репаративных процессов за счет ангиогенеза, формировании гранулирующего вала, пролиферации, дифференцировки и миграции клеток в зону раневого процесса [9–11]. В среднем данная методика позволяет сокращать размеры раны до 10% в неделю, или на 50% в течение месяца [12].

В зарубежной литературе встречаются единичные сообщения о клиническом применении VAC-терапии для лечения инфицированных ран после трансплантации почки [13, 17–19]. В отечественных публикациях такой опыт не описан. Крупных сравнительных исследований стандартной методики лечения и VAC-терапии пока нет.

Программа трансплантации почки стартовала в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ 7 июня 2018 г. До августа 2020 г. была выполнена 101 трансплантация почки от посмертного донора. Инфицирование послеоперационной раны зафиксировано у 4 пациентов, что составило 3,9%. У всех пациентов применялась VAC-терапия, во всех случаях с положительным исходом.

Приводим первое клиническое наблюдение успешного применения VAC-терапии у пациентки с инфицированной раной после трансплантации почки.

Клиническое наблюдение

Пациентке Ш., 51 год, в 2013 г. диагностированы хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность. В феврале 2014 г., учитывая нарастание явлений хронической почечной недостаточности, больной установлен перитонеальный катетер, получала лечение с помощью циклера. В феврале 2017 г. больная перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. В мае 2017 г. развился диализный перитонит. В июне 2017 г. диализный катетер был удален. Сформирована артериовенозная фистула, начато лечение программным гемодиализом. 30.06.2018 больной выполнена аллотрансплантация трупной почки справа с установкой мочеточникового стента. В послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия, подобрана трехкомпонентная схема иммуносупрессии. На 18-е сутки послеоперационного периода в связи с повышением показателей азотемии, нарастанием индексов резистентности проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг с положительным эффектом. Мочеточниковый стент удален на 21-е послеоперационные сутки. На 29-е сутки послеоперационного периода пациентка отметила ухудшение состояния в виде интоксикационного синдрома, гипертермии. Была повторно госпитализирована. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов малого таза в области верхнего полюса трансплантата определялось жидкостное скопление до 40 мл с признаками инфицирования, имелось уплотнение паранефральной клетчатки (рис. 1).

Лабораторно: гемоглобин 62 г/л, лейкоциты $4{,}7 \times 10^9$/л, тромбоциты 143×10^9/л, прокальцитонин $<0{,}5$ мкг/л, креатинин 190 мкмоль/л, мочевина 16,4 ммоль/л. В процессе предоперационной подготовки у больной развилась клиника делирия, в связи с чем была оперирована в срочном порядке. В забрюшинном пространстве определялась содержащая до 40 мл гнойного отделяемого полость, отграниченная почечным трансплантатом и брюшиной и не сообщающаяся с воротами почки (рис. 2). Учитывая удовлетворительную функцию трансплантата и отсутствие явлений полиорганной недостаточности, принято решение об использовании VAC-терапии без трансплантатэктомии. Применен режим постоянного отрицательного давления 90 мм рт. ст. (рис. 3).

Дальнейшая терапия проводилась в условиях реанимационного отделения. Была скорректирована схема иммуносупрессии (отмена микофенолата мофетила, снижение дозы метилпреднизолона до 10 мг в день, снижение дозы продленной формы такролимуса до целевой концентрации 6–8 нг/мл), назначена антибактериальная терапия по схеме: карбапенем, антибиотик группы оксазолидинонов, антибиотик группы тетрациклинов (внутривенно капельно: меропенем 1000 мг 2 р/сут, линезолид 600 мг 2 р/сут, тигециклин 50 мг 2 р/сут). На фоне терапии состояние больной оставалось стабильным, признаков нарастания интоксикации не наблюдалось.

По данным бактериологического исследования раневого отделяемого выявлена продуцирующая бета-лактамазу расширенного спектра действия *Escherichia coli*. На этапных санациях отмечалась положительная динамика в виде отсутствия гнойного отделяемого, очищения раны. По данным контрольной компьютерной томографии органов брюшной полости, жидкостных скоплений в области трансплантата нет (рис. 4).

После полного очищения раны в области забрюшинного пространства наложены вторичные швы на апоневроз с целью закрытия поверхности трансплантата (рис. 5). VAC-терапия продолжена на рану передней брюшной стенки.

На фоне местной и системной терапии состояние больной улучшилось, неврологического дефицита нет, признаки системной воспалительной реакции купированы. По VAC-системе – серозное отделяемое. При повторных бактериологических исследованиях раневого отделяемого рост микрофлоры отсутствовал. Антибактериальная терапия отменена. На 28-е сутки после начала лечения послеоперационная рана ушита вторичными швами (рис. 6).

Обсуждение

Инфекционные осложнения после хирургических вмешательств ассоциируются с высокой летальностью, продолжительностью госпитализации и стоимостью лечения [14]. Частота их развития после трансплантации почки составляет 3,8–6,6% [15]. Существует множество факторов риска развития данного осложнения, однако их значимость до конца не определена. В крупных исследованиях отмечен единственный фактор, достоверно увеличивающий риск развития инфекционных осложнений, – индекс массы тела более 30 [16].

Эффективность VAC-терапии при инфекционных осложнениях после трансплантации почки изучена недостаточно. Наряду с положительными отзывами зарубежных авторов

Шабунин Алексей Васильевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой хирургии[1]; главный врач[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0522-0681

Парфенов Игорь Павлович – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2441-872X

Подкосов Олег Дмитриевич – канд. мед. наук, заведующий отделением гнойной травматологии[2]

Дроздов Павел Алексеевич – канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением трансплантации органов и/или тканей человека[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8016-1610
✉ 117148, г. Москва, ул. Брусилова, 15–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (962) 985 04 41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Еремин Дмитрий Алексеевич – канд. мед. наук, клинический фармаколог[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5381-7127

Нестеренко Игорь Викторович – д-р мед. наук, врач-хирург хирургического отделения трансплантации органов и/или тканей человека[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3995-0324

Макеев Дмитрий Александрович – врач-хирург хирургического отделения трансплантации органов и/или тканей человека[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5237-4387

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

[2] ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, Российская Федерация

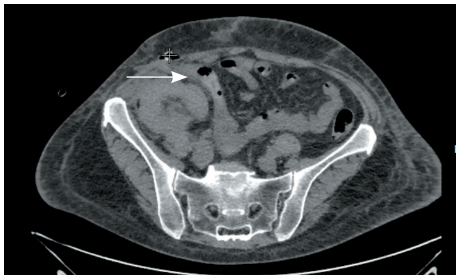


Рис. 1. Компьютерная томография органов малого таза: абсцесс в области верхнего полюса трансплантата (указан стрелкой)

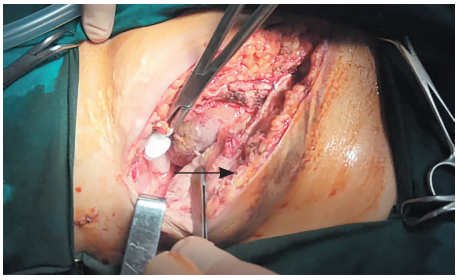


Рис. 2. Интраоперационное фото: абсцесс в области верхнего полюса трансплантата (указан стрелкой)

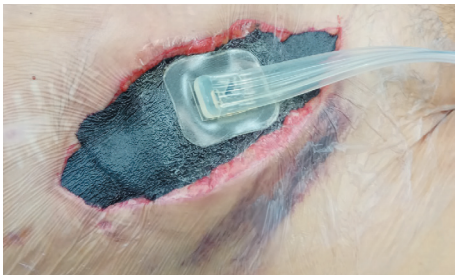


Рис. 3. Интраоперационное фото: установленная VAC-система

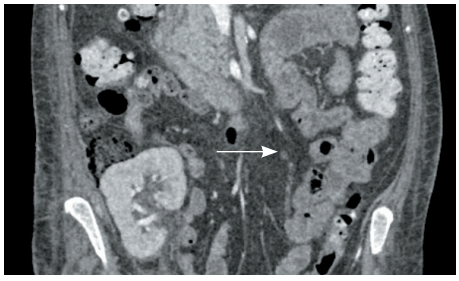


Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости: жидкостных скоплений в области трансплантата нет. В зоне ранее расположенного абсцесса (указана стрелкой) наблюдается абсорбирующая губка

Рис. 5. Послеоперационная рана после VAC-терапии

в литературе описан и негативный опыт ее применения у пациентов после пересадки почки. S. Lam и соавт. (2019) опубликовали 3 клинических примера безуспешного лечения раневой инфекции при помощи VAC-системы у реципиентов почечного трансплантата [17]. Согласно их данным, вакуумная терапия ассоциировалась с прогрессированием сепсиса, неэффективным дренированием раны, колонизацией новыми патогенными микроорганизмами и другими осложнениями. Авторы также отметили, что используемая в лечебных целях полиуретановая губка как инородное тело в полости раны может вызывать прогрессирование воспаления и служить причиной повторного инфицирования. Однако, на наш взгляд, это не должно стать препятствием к использованию данного метода у реципиентов трансплантата почки. По нашему мнению, для его успешного применения у этой категории больных и минимизации осложнений необходимо соблюдать ряд условий. При ревизии послеоперационной раны следует раскрыть все затеки патологического содержимого для их адекватной санации во время VAC-терапии, для чего целесообразно выполнение предоперационной компьютерной

Рис. 6. Вторичные швы на кожу

томографии (предпочтительно с внутривенным контрастированием). Важное условие – наличие информации о состоятельности уретероне-оцистоанастомоза. Для этого мы считаем необходимым выполнение биохимического анализа раневого отделяемого на мочевину, креатинин и электролиты до установки VAC-системы. Еще одно требование – отсутствие вовлечения сосудистых и мочеточниково-пузырного анастомозов в патологический процесс, поскольку VAC-терапия может провоцировать их несостоятельность.

При соблюдении вышеперечисленных условий считаем возможным проведение VAC-терапии

у больных с инфицированием послеоперационной раны после трансплантации почки. Дальнейшее применение данной методики поможет оценить ее эффективность, сформировать показания и противопоказания и определить экономическую целесообразность.

Заключение

Использование VAC-терапии при развитии инфекции послеоперационной раны – современный и перспективный подход для реципиентов почечного трансплантата, однако для подтверждения его эффективности необходимо большее количество клинических исследований. Мы убеждены, что для определенной категории пациентов с инфекцией послеоперационной раны VAC-терапия должна стать методом выбора, поэтому намерены продолжить изучение ее применения в своей клинической практике. Отметим: в лечении послеоперационных ран наиболее эффективен комплексный подход, наряду с местным лечением включающий антибактериальную терапию с учетом чувствительности патогенной флоры, своевременную редукцию иммуносупрессии, а также контроль гликемии.

Оказание трансплантологической помощи в многопрофильных клиниках с использованием имеющихся в арсенале современных технологий, привлечением мультидисциплинарной команды специалистов позволяет улучшить результаты лечения больных при развитии тяжелых послеоперационных осложнений.

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

А.В. Шабунин – организация работы отделения трансплантации, внедрение методики VAC-терапии в работу многопрофильного стационара, концепция и дизайн статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.П. Парфенов – организация работы отделения трансплантации, внедрение методики VAC-терапии в работу многопрофильного стационара, концепция и дизайн статьи, редактирование рукописи; О.Д. Подкосов – выполнение оперативных вмешательств по установке VAC-системы, консультирование пациентки в периоде ее нахождения в стационаре, редактирование рукописи; П.А. Дроздов – консультирование и организация лечебного процесса пациентки, концепция и дизайн исследования, написание текста; Д.А. Еремин – консультирование пациентки по назначению антибактериальной терапии в периоде лечения инфекционного осложнения, редактирование рукописи; И.В. Нестеренко – выполнение оперативного вмешательства по трансплантации почки, участие в оперативных вмешательствах по установке VAC-системы, редактирование рукописи; Д.А. Макеев – лечение пациентки в период ее нахождения в стационаре, динамическое наблюдение за пациенткой, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Shrestha A, Shrestha A, Basarab-Horwath C, McKane W, Shrestha B, Raftery A. Quality of life following live donor renal transplantation: a single centre experience. Ann Transplant. 2010;15(2):5–10.
2. Сайдулаев ДА, Милосердов ИА, Готье СВ. Профилактика и хирургические методы лечения урологических осложнений у реципиентов почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(3): 166–73. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-166-173. [Saydulaev DA, Miloserdov IA, Gautier SV. [Prevention and surgical treatment of urological complications in kidney transplant recipient]. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2019;21(3):166–73. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-166-173.]
3. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation: a critical review of the literature. Transplantation. 2012;94(6):547–61. doi: 10.1097/TP.0b013e3182551021.
4. Kanakaris NK, Thanasas C, Keramaris N, Kontakis G, Granick MS, Giannoudis PV. The efficacy of negative pressure wound therapy in the management of lower extremity trauma: review of clinical evidence. Injury. 2007;38 Suppl 5:S9–18. doi: 10.1016/j.injury.2007.10.029.
5. Stannard JP, Volgas DA, Stewart R, McGwin G Jr, Alonso JE. Negative pressure wound therapy after severe open fractures: a prospective randomized study. J Orthop Trauma. 2009;23(8): 552–7. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181a2e2b6.
6. Stevens P. Vacuum-assisted closure of laparostomy wounds: a critical review of the literature. Int Wound J. 2009;6(4):259–66. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00614.x.
7. Argenta LC, Morykwas MJ, Marks MW, DeFranzo AJ, Molnar JA, David LR. Vacuum-assisted closure: state of clinic art. Plast Reconstr Surg. 2006;117(7 Suppl):127S–142S. doi: 10.1097/01.prs.0000222551.10793.51.
8. Blume PA, Key JJ, Thakor P, Thakor S, Sumpio B. Retrospective evaluation of clinical outcomes in subjects with split-thickness skin graft: comparing V.A.C.® therapy and conventional therapy in foot and ankle reconstructive surgeries. Int Wound J. 2010;7(6):480–7. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00728.x.
9. Banwell P, Withey S, Holten I. The use of negative pressure to promote healing. Br J Plast Surg. 1998;51(1):79. doi: 10.1016/s0007-1226(98)80142-2.
10. Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. Ann Plast Surg. 2005;55(6):665–71. doi: 10.1097/01.sap.0000187182.90907.3d.
11. Jones SM, Banwell PE, Shakespeare PG. Advances in wound healing: topical negative pressure therapy. Postgrad Med J. 2005;81(956):353–7. doi: 10.1136/pgmj.2004.026351.
12. Sheehan P. Early change in wound area as a predictor of healing in diabetic foot ulcers:

knowing "when to say when". Plast Reconstr Surg. 2006;117(7 Suppl):245S–247S. doi: 10.1097/01.prs.0000222566.56432.22.
13. Shrestha BM. Systematic review of the negative pressure wound therapy in kidney transplant recipients. World J Transplant. 2016;6(4): 767–73. doi: 10.5500/wjt.v6.i4.767.
14. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, Calfee DP, Coffin SE, Dubberke ER, Fraser V, Gerding DN, Griffin FA, Gross P, Klompas M, Lo E, Marschall J, Mermel LA, Nicolle L, Pegues DA, Perl TM, Saint S, Salgado CD, Weinstein RA, Wise R, Yokoe DS. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29 Suppl 1:S51–61. doi: 10.1086/591064.
15. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. Am J Infect Control. 2009;37(10):783–805. doi: 10.1016/j.ajic.2009.10.001.
16. Harris AD, Fleming B, Bromberg JS, Rock P, Nkonge G, Emerick M, Harris-Williams M, Thom KA. Surgical site infection after renal transplantation. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015;36(4):417–23. doi: 10.1017/ice.2014.77.
17. Lam S, Lau NS, Laurence JM, Verran DJ. Surgical Site Infections Complicating the Use of Negative Pressure Wound Therapy in Renal Transplant Recipients. Case Rep Transplant. 2019;2019:2452857. doi: 10.1155/2019/2452857.
18. Lau NS, Ahmadi N, Verran D. Abdominal wall complications following renal transplantation in adult recipients – factors associated with interventional management in one unit. BMC Surg. 2019;19(1):10. doi: 10.1186/s12893-019-0468-x.
19. Focássio CCM, Gamboa RAB, de Marco LFS, Fukasawa DM, Parente TDS, Dornas VLBL. Treatment of lymphocele with negative pressure wound therapy post inguinal mass excision: A case-report. Int J Surg Case Rep. 2020;66:43–7. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.11.017.

A clinical case of the successful VAC therapy in a patient with surgical wound infection after kidney transplantation

A.V. Shabunin[1, 2] • I.P. Parfenov[1] • O.D. Podkosov[2] • P.A. Drozdov[2] • D.A. Eremin[2] • I.V. Nesterenko[2] • D.A. Makeev[2]

Surgical wound infection is the most common complication after kidney transplantation. It is associated with a prolonged hospital stay, repeated surgical procedures, significant costs, which explains the constant search for optimized treatment for wound infections. We describe a clinical case of a patient with an infected lymphocele of the upper pole of the renal graft at Day 29 after kidney transplantation from a donor after brain death. The infected lymphocele was opened and VAC system was installed without the removal of the graft. With antibiotic therapy and modification of the immunosuppressive therapy, the graft function remained stable and no generalization of the infection occurred. The wound was completely clean at Day 28 of VAC therapy, with subsequent tight closure of the wound. The patient was discharged with a functioning graft.

Key words: kidney transplantation, surgical wound infection, VAC therapy

For citation: Shabunin AV, Parfenov IP, Podkosov OD, Drozdov PA, Eremin DA, Nesterenko IV, Makeev DA. A clinical case of the successful VAC therapy in a patient with surgical wound infection after kidney transplantation. Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(3):225–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-045.

Received 19 August 2020; revised 29 August 2020; accepted 31 August 2020; published online 28 September 2020

Alexey V. Shabunin – MD, PhD, Professor, Correspondent Member of Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Surgery[1]; Chief Physician[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0522-0681

Igor P. Parfenov – MD, PhD, Professor, Chair of Surgery[1]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2441-872X

Oleg D. Podkosov – MD, PhD, Head of Department of Purulent Traumatology[2]

Pavel A. Drozdov – MD, PhD, Head of Department of Organ and/or Tissue Transplantation[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8016-1610
✉ 15–8 Brusilova ul., Moscow, 117148, Russian Federation. Tel.: +7 (962) 985 04 41.
E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Dmitry A. Eremin – MD, PhD, Clinical Pharmacologist[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5381-7127

Igor V. Nesterenko – MD, PhD, Surgeon, Department of Organ and/or Tissue Transplantation[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3995-0324

Dmitry A. Makeev – Surgeon, Department of Organ and/or Tissue Transplantation[2]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5237-4387

Informed consent statement

The patient had voluntarily signed her informed consent for the publication of her personal medical information in an anonymized form in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Shabunin, the paper concept and design, approval of the final version of the manuscript; I.P. Parfenov, the paper concept and design, text editing; O.D. Podkosov, surgical procedures for the VAC-system placement, hospital management of the patient, text editing; P.A. Drozdov, patient consultation and organization of management, the study concept and design, text writing; D.A. Eremin, patient consultation, text editing; I.V. Nesterenko, renal transplantation, surgical procedures for the VAC-system placement, text editing; D.A. Makeev, hospital management and follow-up of the patient, text writing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

[2] S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital; 5 2-y Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

Информация для авторов

Принципы редакционной этики, которых придерживается журнал «Альманах клинической медицины», основаны на рекомендациях, политике, правилах практического поведения, разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (www.icmje.org), Комитетом по этике научных публикаций (https://publicationethics.org/), Советом научных редакторов (https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/), Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (http://www.wame.org/policies), Европейской ассоциацией научных редакторов (http://www.ease.org.uk/), российской Ассоциацией научных редакторов и издателей (https://rasep.ru/sovet-po-etike/deklaratsiya). Настоящее положение базируется на документах этих организаций и на материалах издательства Elsevier. В нем раскрываются общие принципы и правила, которыми должны руководствоваться в своих взаимоотношениях участники процесса научных публикаций: авторы, рецензенты, редакторы, издатели, распространители и читатели.

Положение о принципах редакционной этики

Основные термины

Этика научных публикаций – система норм профессионального поведения во взаимоотношениях авторов, рецензентов, редакторов, издателей и читателей в процессе создания, распространения и использования научных публикаций.

Редактор – представитель научного журнала или издательства, осуществляющий подготовку материалов для публикации, а также поддерживающий общение с авторами и читателями научных публикаций.

Автор – лицо или группа лиц (коллектив авторов), участвующих в создании публикации результатов научного исследования.

Рецензент – эксперт, действующий от имени научного журнала или издательства и проводящий научную экспертизу авторских материалов с целью определения возможности их публикации.

Издатель – юридическое или физическое лицо, осуществляющее выход в свет научной публикации.

Читатель – любое лицо, ознакомившееся с опубликованными материалами.

Плагиат – умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или искусства, чужих идей или изобретений. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве такового повлечь за собой юридическую ответственность.

Принципы профессиональной этики в деятельности редактора и издателя

В своей деятельности редактор несет ответственность за обнародование авторских произведений, что накладывает необходимость следования основополагающим принципам:

– При принятии решения о публикации редактор научного журнала руководствуется достоверностью представления данных и научной значимостью рассматриваемой работы.

– Редактор должен оценивать интеллектуальное содержание рукописей вне зависимости от расы, пола, сексуальной ориентации, религиозных взглядов, происхождения, гражданства, социального положения или политических предпочтений авторов.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться для личных целей или передаваться

третьим лицам без письменного согласия автора. Информация или идеи, полученные в ходе редактирования и связанные с возможными преимуществами, должны сохраняться конфиденциальными и не использоваться с целью получения личной выгоды.

– Редактор не должен допускать к публикации информацию, если имеется достаточно оснований полагать, что она является плагиатом. Все рукописи, поступающие в журнал «Альманах клинической медицины», проходят проверку через систему «Антиплагиат».

– Редактор совместно с издателем не должны оставлять без ответа претензии, касающиеся рассмотренных рукописей или опубликованных материалов, а также при выявлении конфликтной ситуации принимать все необходимые меры для восстановления нарушенных прав.

Этические принципы в деятельности рецензента

Рецензент осуществляет научную экспертизу авторских материалов, в связи с чем его действия должны носить непредвзятый характер, заключающийся в соблюдении следующих принципов:

– Рукопись, полученная для рецензирования, должна рассматриваться как конфиденциальный документ, который нельзя передавать для ознакомления или обсуждения третьим лицам, не имеющим на то полномочий от редакции.

– Рецензент обязан давать объективную и аргументированную оценку изложенным результатам исследования. Персональная критика автора неприемлема.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться рецензентом для личных целей.

– Рецензент, который не обладает, по его мнению, достаточной квалификацией для оценки рукописи либо не может быть объективным, например, в случае конфликта интересов с автором или организацией, должен сообщить редактору об исключении его из процесса рецензирования данной рукописи.

Принципы, которыми должен руководствоваться автор научных публикаций

Автор (или коллектив авторов) осознает, что несет первоначальную ответственность за новизну и достоверность результатов научного исследования, что предполагает соблюдение следующих принципов:

– Авторы статьи должны предоставлять достоверные результаты проведенных исследований. Заведомо ошибочные или сфальсифицированные утверждения неприемлемы.

– Авторы должны гарантировать, что результаты исследования, изложенные в предоставленной рукописи, полностью оригинальны. Заимствованные фрагменты или утверждения должны быть оформлены как цитата с обязательным указанием автора и первоисточника. Чрезмерные заимствования из собственных произведений, а также плагиат в любых формах, включая неоформленные цитаты, перефразирование или присвоение прав на результаты чужих исследований, неэтичны и неприемлемы.

– Необходимо признавать вклад всех лиц, так или иначе повлиявших на ход исследования, в частности, в статье должны быть представлены ссылки на работы, которые имели значение при проведении исследования.

– Авторы не должны предоставлять в журнал рукопись, которая была отправлена в другой журнал и находится на рассмотрении, а также статью, уже опубликованную в другом журнале.

– Соавторами статьи должны быть указаны все лица, внесшие существенный вклад в проведение исследования. Среди соавторов недопустимо указывать лиц, не участвовавших в исследовании. Согласно рекомендациям ICMJE (http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf) все авторы должны соответствовать одновременно всем четырем критериям авторства.

В этой связи в разделе рукописи **«Дополнительная информация»** в параграфе **«Участие авторов»** необходимо описать вклад каждого автора, используя, например, следующие формулировки:

Х.Х. Автор – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста;

Х.Х. Автор – анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи;

Х.Х. Автор – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи;

Х.Х. Автор – уход и наблюдение за лабораторными животными, создание ортотопической модели, проведение комплексного обследования животных, написание текста;

Х.Х. Автор – дизайн экспериментальной части исследования, анализ результатов, написание текста;

Х.Х. Автор – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи;

Х.Х. Автор – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста;

Х.Х. Автор – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста;

Х.Х. Автор – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

– Если автор обнаружит существенные ошибки или неточности в статье на этапе ее рассмотрения или после ее опубликования, он должен как можно скорее уведомить об этом редакцию журнала.

– Авторы должны задекларировать все потенциальные **конфликты интересов**, а также раскрыть **источники финансирования работы**.

В разделе рукописи **«Дополнительная информация»** в параграфе **«Конфликт интересов»** необходимо указать наличие явных и потенциальных конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.), используя, например, следующие формулировки:

Х.Х. Автор получал исследовательские гранты, вознаграждение за лекции или консультации от …. (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор компаний (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор, участник экспертных советов компаний (перечень компаний);

Ряд исследований, включенных в обзор, проводился с участием компании (название компании).

В случае отсутствия таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

В разделе рукописи **«Дополнительная информация»** в параграфе **«Финансирование»** следует указать источник(и) финансирования проведенной научной работы (при наличии таковых, например, грант), используя, к примеру, следующие формулировки:

«Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) …».

«Исследование выполнено при финансовом обеспечении … (название учреждения – места работы авторов)».

«Финансирование за счет средств бюджета ГБУЗ …, частное финансирование ФИО».

«Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № …».

«Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № …)».

«Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы, финансирование осуществлялось университетом за счет средств на утвержденные НИР».

«Работа выполнена при финансовой поддержке грант-программы «УМНИК» 20... Фонда … в рамках реализации научного проекта «Разработка метода диагностики ….».

В случае отсутствия финансирования использовать следующую формулировку: «Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц».

– Статья, представляющая собой результаты исследования с участием людей и животных, должна содержать раздел **«Этическая экспертиза»**, в котором должно быть отражено следующее:

Информация о результатах рассмотрения протокола исследования этическим комитетом любого уровня: а) процитировано заключение этического комитета; б) указан номер документа; в) дата его подписания, а также г) официальное наименование этического комитета.

Если исследование проведено с участием людей в качестве объектов, авторы должны подтвердить, что работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. В рукописи должно быть четко отражено, что от всех людей, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

Если в экспериментальном исследовании объектами исследования выступали живые люди или животные, авторы должны отразить в рукописи, что все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством и нормативными документами (перечислить таковые). Авторы также должны предоставить информацию о том, что протокол исследования рассматривался в этическом комитете с обязательным указанием названия комитета (или организации, при котором комитет создан), даты и номера протокола заседания, на котором проведение экспериментального исследования было одобрено.

Политика в отношении внесения исправлений и отзыва статьи из печати (ретракция)

Если автор обнаружит ошибку, опечатку или неточность в своей опубликованной статье, он должен незамедлительно сообщить об этом в редакцию журнала «Альманах клинической медицины». Если редакция получила обоснованные сведения от третьей стороны о том, что публикация содержит существенные ошибки, автор обязан изъять работу или исправить ошибки в максимально короткие сроки, либо опровергнуть заявление о наличии ошибок, предоставив в редакцию необходимые доказательства. В текущем выпуске печатной и электронной версии журнала редакция публикует сообщение о допущенной ошибке, а в электронной версии журнала (на сайте) появляется исправленная версия статьи. Все версии опубликованных статей поддерживаются сервисом CrossMark системы CrossRef.

В случае выявления существенных нарушений публикационной этики со стороны авторов редакция журнала может отозвать статью из печати. При этом редакция действует в соответствии с Правилами отзыва (ретракция) статьи от публикации, разработанными Ассоциацией научных редакторов и издателей (https://rasep.ru/sovet-po-etike/pravilo-otzyva-retragirovaniya-stati-ot-publikatsii).