

*На правах рукописи*

Дроздов Павел Алексеевич

**Разработка и обоснование комплексного подхода к повышению  
эффективности трансплантации почки**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва, 2023

Работа выполнена в: Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»

**Научный консультант:**

академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Шабунин Алексей Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

**Хубутия Могели Шалвович** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Арзуманов Сергей Викторович** – доктор медицинских наук, руководитель группы трансплантации и заместительной почечной терапии отдела общей и реконструктивной урологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Зулькарнаев Алексей Батыргараевич** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантологии и диализа, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «12» сентября 2023 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного Совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан «    »

2023 г.

**Ученый секретарь**

диссертационного Совета ДСТИО 001.21  
кандидат ветеринарных наук

**Волкова Елена Алексеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Согласно статистике The National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, смертность от болезни почек в 2017 году составила 13%, что сделало данную патологию одной из десяти основных по уровню смертности. Именно терминальная стадия поражения почек, является наиболее актуальной с медицинской, социальной и экономической позиций.

На сегодняшний день трансплантация почки (ТП) является «золотым стандартом» лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (Готье С.В., 2018). Несоответствие между потребностью в данном лечении и реалиями приводит к тому, что пересадка почки не может стать методом лечения первой линии для большинства пациентов (Минина М.Г., 2018). В то же время, повышение доступности трансплантации почки с помощью расширения донорского пула за счет субоптимальных доноров является перспективной и общемировой тенденцией (Нестеренко И.В., 2008).

С другой стороны, использование трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, ассоциировано с повышенной частотой развития отсроченной функции почечного трансплантата (ОФПТ), которая определяется как необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) в течение недели после операции.

Отсроченная функция почечного трансплантата ассоциируется с повышенным риском развития ранних послеоперационных осложнений и необходимостью в длительной госпитализации (Резник О.Н., 2004). Ряд авторов, указывают на худшие отдаленные результаты выживаемости почечных трансплантатов при развитии отсроченной функции в раннем послеоперационном периоде (Мойсюк Я.Г., 2014). Эти пациенты рано возвращаются на гемо- или перитонеальный диализ, вновь становятся в лист ожидания на трансплантацию трупной почки. Повторные трансплантации сопряжены с более высоким риском иммунологических осложнений как в раннем, так и в позднем периодах, что ассоциируется с худшими отдаленными результатами трансплантации почки. Все это определяет медицинскую, финансовую и социальную проблемы лечения этих пациентов.

Помимо характеристик донора, на которые специалисты не могут оказать существенного влияния, в развитии отсроченной функции почечного трансплантата участвуют факторы риска во время консервации, трансплантации почки и раннего послеоперационного периода, ряд из которых могут быть потенциально-модифицируемыми и влияние на которые, поможет увеличить эффективность трансплантации почки.

Таким образом, разработка и внедрение новых технологий, направленных на профилактику влияния потенциально-модифицируемых факторов риска на отсроченную функцию почечного трансплантата, позволит улучшить результаты лечения пациентов после трансплантации почки, снизить бремя данного

осложнения и безопасно повысить доступность трансплантации почки за счет использования доноров с расширенными критериями.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности за счет разработки, научного обоснования и внедрения комплексного подхода к повышению эффективности трансплантации почки.

### **Задачи исследования**

1. Выявить на основании ретроспективного анализа факторы риска развития отсроченной функции почечного трансплантата.

2. Разработать методику машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения.

3. Сравнить морфологические изменения почечных трансплантатов после применения статической холодной консервации и машинной оксигенированной холодной перфузии

4. Оценить влияние машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями, на частоту развития отсроченной функции.

5. Разработать устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии на почечный трансплантат и оценить влияние его применения на частоту развития отсроченной функции.

6. Разработать и оценить влияние на частоту отсроченной функции почечного трансплантата персонализированного алгоритма назначения пролонгированной формы ингибитора кальциневрина.

7. Оценить влияние постоянной инфузии алпростадилла в раннем послеоперационном периоде на индекс резистентности почечного трансплантата и частоту развития отсроченной функции.

8. Проанализировать влияние комплексной профилактики на частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата

### **Научная новизна**

На основании анализа оперативных вмешательств по трансплантации почки определены факторы риска развития отсроченной функции почечного трансплантата и ее влияние на отдаленные результаты лечения.

Доказано влияние машинной оксигенированной холодной перфузии на сохранение жизнеспособности митохондрий в клетках почечного трансплантата в процессе консервации почечного трансплантата.

Доказано влияние машинной оксигенированной холодной перфузии на снижение интенсивности ишемически-реперфузионного повреждения почечного трансплантата.

Разработано устройство для снижения влияния вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата и определено его влияние на температуру почечного трансплантата в процессе формирования сосудистых анастомозов.

Определены факторы, влияющие на суточную дозу ингибитора кальциневрина у реципиентов почечного трансплантата.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Впервые внедрена в клиническую практику оригинальная методика машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения.

Определены показания для использования машинной оксигенированной холодной перфузии при трансплантации почки.

Разработан и внедрен персонализированный алгоритм назначения продленной формы ингибитора кальциневрина у реципиентов почечного трансплантата, позволяющий снизить риск гипериммуносупрессии.

Определено влияние постоянной инфузии алпростадила на частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата при повышенном индексе сосудистого сопротивления.

Разработан и впервые внедрен в клиническую практику комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата.

### **Методология и методы исследования**

В исследование включены клинические данные пациентов, данные общих анализов крови, биохимических анализов крови, коагулограмм, морфологических исследований нефробиоптатов, а также результаты инструментальных методов исследований, таких как ультразвуковые исследования, мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Модифицируемыми факторами риска развития отсроченной функции почечного трансплантата являются: время холодной ишемии почечного трансплантата (донор с расширенными критериями) более 10 часов, время вторичной тепловой ишемии более 45 минут, концентрация ингибитора кальциневрина более 25 нг/мл в первую неделю после трансплантации, индекс сосудистого сопротивления после операции более 0,8.

2. Разработанная, научно-обоснованная и внедренная в клиническую практику методика машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения снижает тяжесть ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения почечного трансплантата, улучшая непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки

3. Комплексная профилактика развития отсроченной функции почечного трансплантата, основанная на минимизации воздействия модифицированных факторов риска, увеличивает эффективность использования почечных трансплантатов от доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов определяется объемом проведенных исследований (в исследование включен анализ лечения 478 реципиентов почечного трансплантата) с применением современных лабораторно-инструментальных методов исследования и статистической обработки.

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 13.09.2022 г.).

Апробация диссертации состоялась 08.11.2022 г. на расширенной научно-практической конференции сотрудников кафедры хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол № 10).

Результат исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018 г.), XVII Ассамблее “Здоровье Москвы” (Москва, 2018), Научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню почки “Здоровье почки всем и везде” (Москва, 2019), XIV Общероссийской научно-практической конференции Российского диализного общества (Москва, 2019), IV Российском национальном конгрессе с международным участием “Трансплантация и донорство органов” (Москва, 2019), XVIII Ассамблее “Здоровая Москва” (Москва, 2020), Форуме организаторов здравоохранения (Москва, 2020), Научно-практической конференции “Актуальные вопросы нефрологии, диализа и трансплантации” (Московская область, 2021), I Московском объединенном съезде нефрологов (Москва, 2021), VIII Конгрессе Московских хирургов “Инновации и практика. Новая реальность” (Москва, 2021), V Российском национальном конгрессе “Трансплантация и донорство органов” (Москва, 2021), II Московском объединенном съезде нефрологов (Москва, 2021), XVII Общероссийской научно-практической конференции Российского диализного общества (Москва, 2022), X Научно-практической конференции с международным участием “Трансплантационные программы в современных реалиях” (Москва, 2022), XI Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва,

2022), III Съезде хирургов Казахстана с международным участием “Актуальные вопросы хирургии и трансплантологии” (Алма-Аты, 2022).

### **Внедрение результатов исследования в практическую работу**

Результаты исследования используются в работе отделения трансплантации органов и/или тканей человека Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», хирургического отделения трансплантации почки Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы и степень ее разработанности, создание идеи работы, формулировку цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения. Самостоятельно выполнена основная часть работы - проведение хирургических операций по трансплантации почки, наблюдение пациентов в динамике заболевания. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций и апробация результатов исследования.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 10 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Получено 2 патента РФ на изобретение.

### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа изложена на 228 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 24 отечественных и 201 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 47 рисунками, и 2 формулами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### *МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ*

Структура и организация работы определялась целью исследования и заключалась в изучении и улучшении тактики лечения больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности, перенесших трансплантацию почки от посмертного донора. Исследование строилось на принципе последовательного использования методов научного познания и проводилось в три этапа. На первом этапе для обоснования актуальности и уточнения задач проводился ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов трансплантации почки от посмертного донора у 140 пациентов. На втором этапе проводилось обоснование, разработка, применение и внедрение профилактических мероприятий для снижения влияния модифицированных факторов риска, которые были определены на первом этапе исследования. На третьем этапе – разработка, применение и внедрение комплексного подхода к профилактике и лечению отсроченной функции почечного трансплантата. Критерии включения: пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Критерии невключения: онкологические, острые инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция, наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, отказ больного от исследования. Пациентов, покинувших исследование в связи с побочными явлениями при проведении исследования не было. На основании анализа полученных данных формировались практические рекомендации, способствующие повышению эффективности оперативного лечения больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

В основе научной работы лежат три направления исследования. Первое – определения факторов риска развития отсроченной функции почечного трансплантата в условиях центра трансплантации, второе – разработка, применение и внедрение профилактических мероприятий для снижения влияния конкретного фактора риска на развитие отсроченной функции почечного трансплантата, третье – применение комплексного подхода, включающего все разработанные мероприятия, для снижения частоты данного осложнения (ТП).

В соответствии с поставленной целью и задачами нами было проведено исследование, в которое было включено 478 больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности, перенесших трансплантацию почки в ГКБ им. С.П. Боткина с 2018-2023 гг. (рисунок 1).





**Рисунок 1 - Дизайн исследования**

Средний возраст пациентов составил  $46,70 \pm 11,5$  (19-73) лет. Женщин было 177, средний возраст составил  $45,25 \pm 11,9$  (20-73) лет. Мужчин – 301, средний возраст составил  $47,23 \pm 10,99$  (19-72) лет. У всех больных диагностирована 5 стадия хронической почечной недостаточности (ХПН). У 277 больных (57,9%) ХПН развилась на фоне хронического гломерулонефрита, у 42 больных (8,9%) в исходе аутосомно-доминантного поликистоза почек, у 39 больных (8,2%) на фоне диабетической нефропатии, у 31 больного (6,6%) в исходе хронического пиелонефрита, у 27 больных (5,6%) на фоне хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН), у 23 (4,8%) больных на фоне аномалии развития мочеполовой системы, у 13 больных (2,7%) в исходе нефроангиосклероза, у 12 больных (2,5%) на фоне мочекаменной болезни, у 6 больных (1,2%) – на фоне гипертонического нефроангиосклероза, у 4 больных (0,8%) на фоне геморрагического васкулита, у 4 больных (0,8%) – на фоне фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) (рис. 6). На гемодиализе находилось 375 пациентов (78,3%), на перитонеальном - 78 пациентов (16,8%), додиализные больные – 25 (4,9%). Диурез до операции был у 316 больных (66,1%), отсутствовал у 162 (33,9%). Первая трансплантация почки выполнена у 408 больным (85,3%), вторая – 64 (13,4%), третья – 6 (1,3%). Медиана ИМТ у реципиентов составила  $25,65$  (IQR: 23-29)  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Повышение уровня преобладающих антител I класса наблюдалось у 29 больных (6,1%), II класса – у 42 больных (8,8%).

Во всех случаях ТП была выполнена от посмертного донора. В 194 случаях (40,6%) донор почки был признан стандартным, в 273 случаях – с расширенными критериями (57,1%), донор с остановкой сердечной деятельности – 11 случаев (2,3%). Медианы возраста доноров составили 49 (IQR: 41-72) лет, ИМТ - 26,8 (IQR: 24,3-38,0) кг/м<sup>2</sup>. Медианы уровня креатинина и времени нахождения в реанимации – 86,5 (IQR: 70-159) мкмоль/л и 49 (IQR: 30,5-77,0) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у 423 из 478 доноров (88,5%), среди которых у 62/423 (14,6%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо использовался второй вазопрессор.

Изъятие почек у донора, холодовая консервация, операция на реципиенте, ведение послеоперационного периода и иммуносупрессивная терапия проводились по стандартным методикам, согласно Национальным клиническим рекомендациям. Для консервации почечных трансплантатов во всех случаях использовался раствор НТК («Кустодиол»). Медиана времени холодовой консервации составила 10,4 (IQR: 8,5-12,3) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии (формирования сосудистых анастомозов) составила 40 (IQR: 30-50) мин. Среднее время операции и интраоперационная кровопотеря составили 237,1±43,6 (95% ДИ: 231,5-242,7) мин и 126,5±72,7 (95% ДИ: 117,1-136,0) мл. Во всех случаях интраоперационно выполняли УЗ-доплерографию почечного трансплантата с определением индекса резистентности (ИР) артериального кровотока, медиана которого составила 0,7 (IQR: 0,6-0,73). В качестве иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде во всех случаях использовалась тройная схема, состоящая из пролонгированной формы такролимуса, производных микофеноловой кислоты и метилпреднизолона. Для индукции во всех случаях использовался базиликсимаб интраоперационно и на 4 сутки. Так же интраоперационно на 3, 5 сутки внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона. Стартовая доза такролимуса, которую пациент принимал перед операцией, определялась из расчета 0,2 мг/кг. Целевой концентрацией такролимуса в раннем послеоперационном периоде считали 10-12 нг/мл.

### **Особенности проведения трансплантации трупной почки**

Операции по трансплантации трупной почки выполнялись под эндотрахеальным наркозом. После введения в наркоз выполнялась катетеризация мочевого пузыря катетером Фоллея 18 Fr. При помощи мочевого катетера брался анализ мочи на микробиологическое исследование. В полость мочевого пузыря вводился раствор антисептика на основе полигексанида. Выполнялась антибиотикопрофилактика цефалоспорином 3 поколения, защищённым ингибитором бета-лактамазы. В качестве индукционной иммуносупрессии вводился Базиликсимаб в дозе 20 мг.

Параллельно с хирургическим доступом на реципиенте вторая хирургическая бригада проводила предтрансплантационную обработку почечного трансплантата на back-table. После вскрытия пакета с почечным трансплантатом бралась проба перфузата на микробиологическое исследование. Трансплантат освобождался от жировой клетчатки, мобилизовывались почечная артерия, почечная вена, мочеточник. Оценивалась особенность анатомии графта, качество перфузии, проводимой в момент эксплантации, выполнялось удлинение правой почечной вены за счёт площадки нижней полой вены по Barry-Fuchs, удалялись излишки аорты с формированием аортальной площадки на почечной артерии.

При наличии двух или более почечных артерий, устья которых располагались близко друг другу, вырезалась общая для всех длинная площадка аорты. Если дистанция между артериями по аорте была более 2–3 см, две аортальные площадки сшивались между собой.

В некоторых случаях, при случайном повреждении на этапе эксплантации органа дополнительной почечной артерии, особенно если речь шла о нижнеполюсной дополнительной артерии, которая участвует в кровоснабжении мочеточника, конец дополнительной артерии либо вшивался в бок основного ствола почечной артерии трансплантата, либо дополнительная артерия анастомозировалась отдельно конец-в-конец с нижней эпигастральной артерией (рис. 10Б) или конец-в-бок с наружной подвздошной артерией.

Сторона оперативного вмешательства зависела от полученного органа: для левого почечного трансплантата выполнялся правосторонний доступ, для правого - левосторонний доступ. При повторных пересадках почки выбиралась неоперированная сторона. После трёхкратной обработки кожного покрова антисептиком операционное поле закрывалась самоклеящейся плёнкой. Доступ к забрюшинному пространству начинался с параректального разреза кожи длиной 15-20 см. Послойно пересекалась кожа, подкожно-жировая клетчатка, апоневроз, мышцы и поперечная фасция. Париетальная брюшина мобилизовалась медиально. Нижние надчревные сосуды пересекались с лигированием, круглая связка матки пересекалась с лигированием, семенной канатик оттягивался к низу при помощи держалки. Устанавливался ранорасширитель. Тупо и остро с лигированием и пересечением мелких кровеносных и лимфатических сосудов выполнялась мобилизация наружных подвздошных артерии и вены, брались на держалки. Просвет подвздошной артерии вскрывался, просвет сосуда промывался гепаринизированным физиологическим раствором. Трансплантат, окутанный марлей и слоем льда укладывался в рану. Артериальный анастомоз накладывался непрерывным проленовым швом 5-0 по типу конец почечной артерии в бок подвздошной артерии. Затем аналогичным образом, конец в бок, накладывался венозный анастомоз непрерывным проленовым швом 5-0.

Перед пуском кровотока в трансплантат вводился метилпреднизолон в дозе 500 мг внутривенно струйно. На почечные сосуды трансплантата накладывались зажимы Де Бейки. Далее зажимы с подвздошных сосудов

снимались. Выполнялся гемостаз по линиям анастомозов. Трансплантат освобождался от слоя марли со льдом, снимались зажимы с почечной вены, затем артерии. Выполнялся пуск графта в кровоток. Трансплантат и зона анастомозов обкладывались смоченными горячим физиологическим раствором метровокми, одновременно, по внешнему виду трансплантата оценивалось качество и скорость реперфузии, проводился гемостаз. При необходимости вводились интраартериально препараты, снижающие сосудистый спазм и улучшающие почечную перфузию: эуфиллин или папаверин.

Далее трансплантат укладывался в забрюшинном пространстве в наиболее удобную позицию. Мочевой пузырь заполнялся раствором антисептика до степени упругого наполнения. Выполнялась мобилизация переднебоковой стенки мочевого пузыря – ближайшей к трансплантату зоны. Уретеронеоцистоанастомоз выполнялся по методике Мебеля-Шумакова. Зажимом разводился мышечный слой мочевого пузыря, выделялся «столбик» слизистой оболочки. Затем мочеточник трансплантата проводился в подслизистом слое через сформированный тоннель длиной более 2 см. Мочеточник на входе в тоннель фиксировался двумя отдельными швами за адвентицию к стенке пузыря. Далее устанавливался внутренний стент длиной 12 см диаметром 7 френч одним завитком в лоханку трансплантата и другим завитком в полость мочевого пузыря. Слизистая пузыря надсекалась на 5 мм. Накладывался анастомоз между мочеточником и слизистой мочевого пузыря отдельными швами ПДС 6-0. Мышечный слой пузыря ушивался отдельными швами, укрывая таким образом зону анастомоза и герметизируя её.

Устанавливался дренаж в ложе трансплантата. Выполнялось послойное ушивание раны отдельными узловыми капроновыми швами (мышечный слой и апоневроз отдельно). После ушивания апоневроза выполнялось интраоперационное УЗИ с регистрацией кровотока в трансплантате. Подкожный жировой слой дополнительно обрабатывался раствором антисептика. Рана зашивалась отдельными узловыми швами.

### **Особенности проведения машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата**

Машинная оксигенированная холодная перфузия почечного трансплантата выполнялась в условиях операционной при строгом соблюдении правил асептики. В подготовке к процедуре участвовали два хирурга, перфузиолог и операционная сестра. Для перфузии органа использовался аппарат искусственного кровообращения (АИК). Операционная сестра подготавливала стерильный стол с набором инструментов для обработки трансплантата (back-table). Вскрывался набор стерильных магистралей и оксигенатор. Стерильные концы артериальной и венозной магистралей фиксировались на столике, венозная магистраль заправлялась насосным сегментом в роликовый насос по направляющей

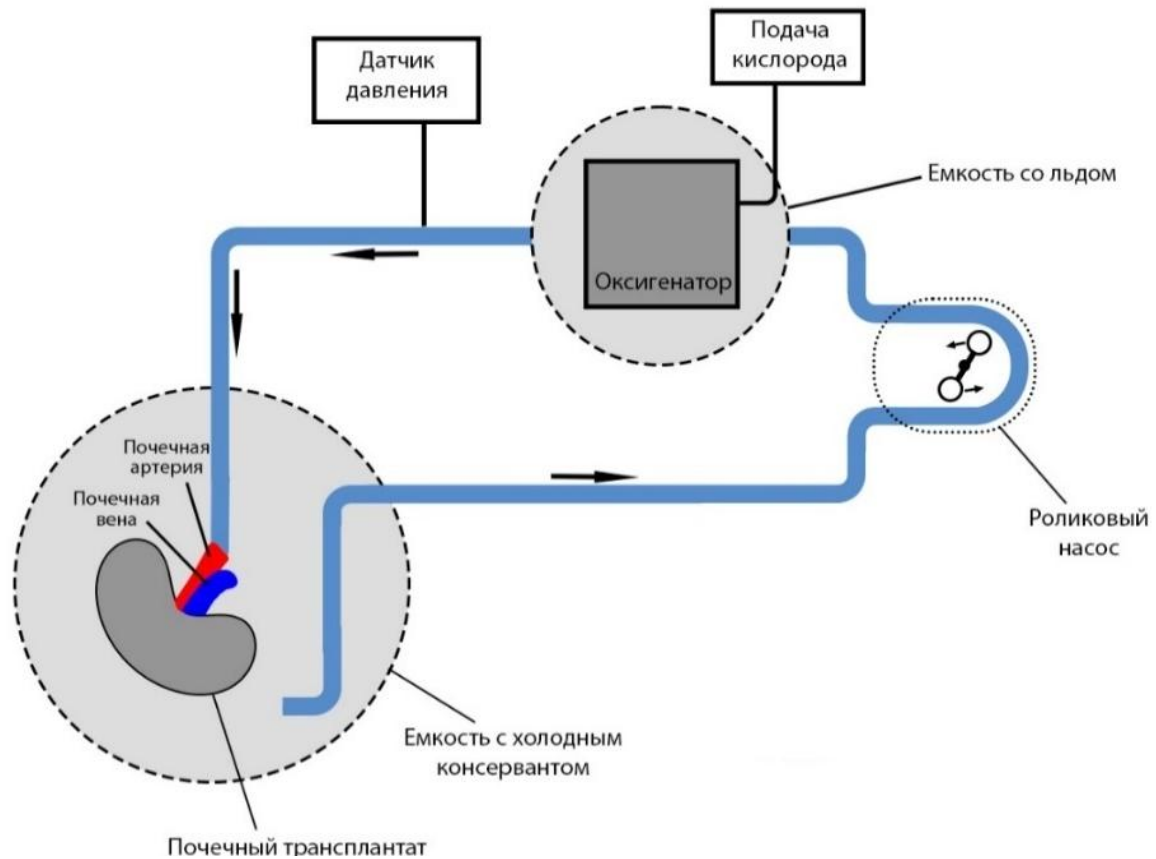
стрелке, далее к этой магистрали присоединяется оксигенатор, магистраль датчика давления, к оксигенатору присоединяется трубка подачи кислорода. К выходу из оксигенатора присоединяется артериальная магистраль, по которой насыщенный кислородом консервант подаётся на back-table.

Так называемые «венозная» и «артериальная» магистрали (которые обеспечивают соответственно забор и подачу раствора) надежно крепились зажимами к столику и погружались в стерильный таз, предварительно заполненный охлажденным Кустадиолом в объёме 3 литров. Конец венозной магистрали, во избежание подсоса воздуха утяжелялся зажимом. К артериальной магистрали крепилась силиконовая конусообразная канюля. В консервант укладывались стерильные хладагенты, замороженные до  $-18^{\circ}\text{C}$  объёмом 1 литр.

Включался насос, контур заполнялся раствором, проверялась герметичность системы, работа датчика давления. После вытеснения воздуха и проверки системы устанавливалась минимальная скорость вращения насоса (до 50 мл/мин). Включалась подача кислорода к оксигенатору со скоростью 4 л/мин.

На следующем этапе извлекался упакованный почечный трансплантат из транспортного контейнера. Пакет после обработки антисептиком вскрывался, бралась проба консервирующего раствора на стерильность. Почка погружалась в ёмкость с консервантом и хладагентами. Проводилась предварительная хирургическая обработка трансплантата, которая заключалась в частичном освобождении почки от паранефрия, препаровки начальных отделов почечной артерии с аортальной площадкой и почечной вены. Проводился осмотр трансплантата, оценивался внешний вид, сосудистая анатомия. Обработка почки, во избежание её согревания, проводилась в ёмкости с раствором. При этом раствор уже участвует в циркуляции через АИК, как описано выше. Перед подключением почки к контуру насос останавливался. В устье почечной артерии вводилась мягкая силиконовая канюля, прикреплённая ранее к артериальной магистрали, и фиксировалась к аортальной площадке при помощи 2-3-х узловых или П-образных швов.

На минимальную скорость включался насос. Необходимая объёмная скорость циркуляции консерванта зависела от гидростатического давления в артериальной магистрали. Скорость подачи консерванта постепенно увеличивалась регулятором, пока не будет достигнуто целевое давление – 40-мм. рт. ст. (рисунок 2).



**Рисунок 2 - Схема проведения машинной гипотермической оксигенированной перфузии почечного трансплантата**

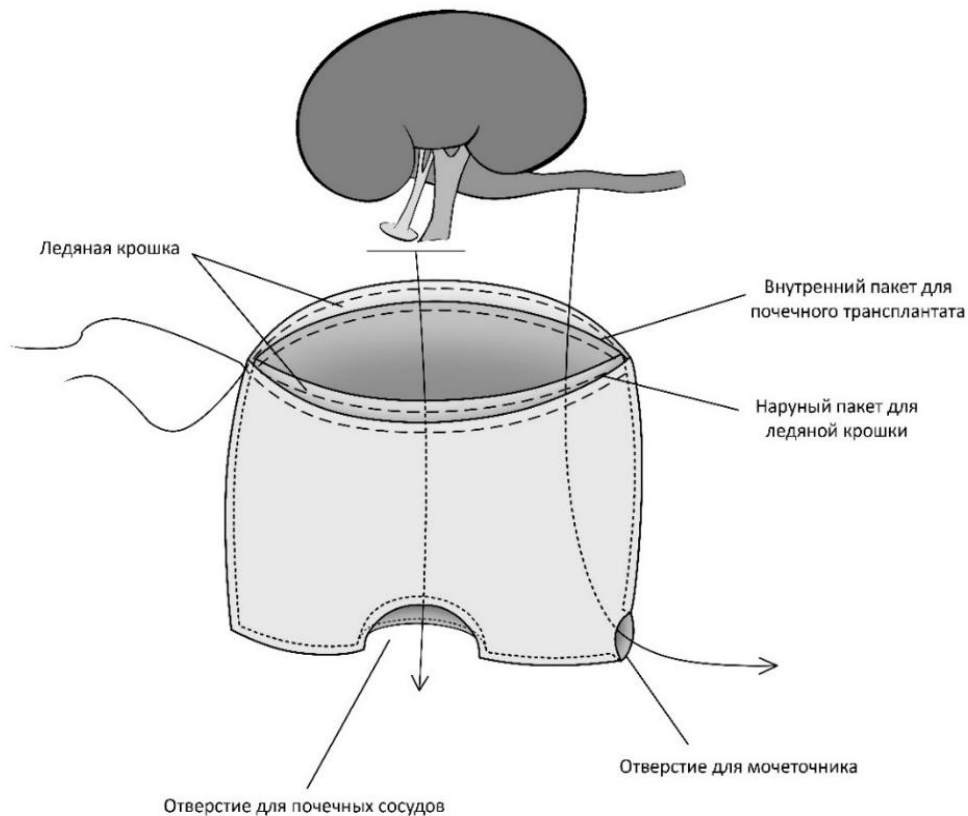
Показатель объемной скорости перфузии находилась в пределах от 100 до 200 мл/мин. Процедура проводилась под постоянным контролем хирурга. Контролировалась герметичность соединения артериальной канюли и почечной артерии, поток оттекающего из почки перфузата. Температура раствора контролировалась каждые 15 минут. По мере необходимости производили замену хладагентов. В течение процедуры при снижении давления в системе, что косвенно указывало на уменьшение сопротивления в микроциркуляторном русле почки, проводилась коррекция скорости подачи консерванта для поддержания целевого уровня давления. Индекс резистентности определялся как отношение давления в системе к объемной скорости перфузии.

Перфузия завершалась в момент подачи реципиента в операционную. После завершения перфузии начиналась предтрансплантационная подготовка почечного трансплантата.

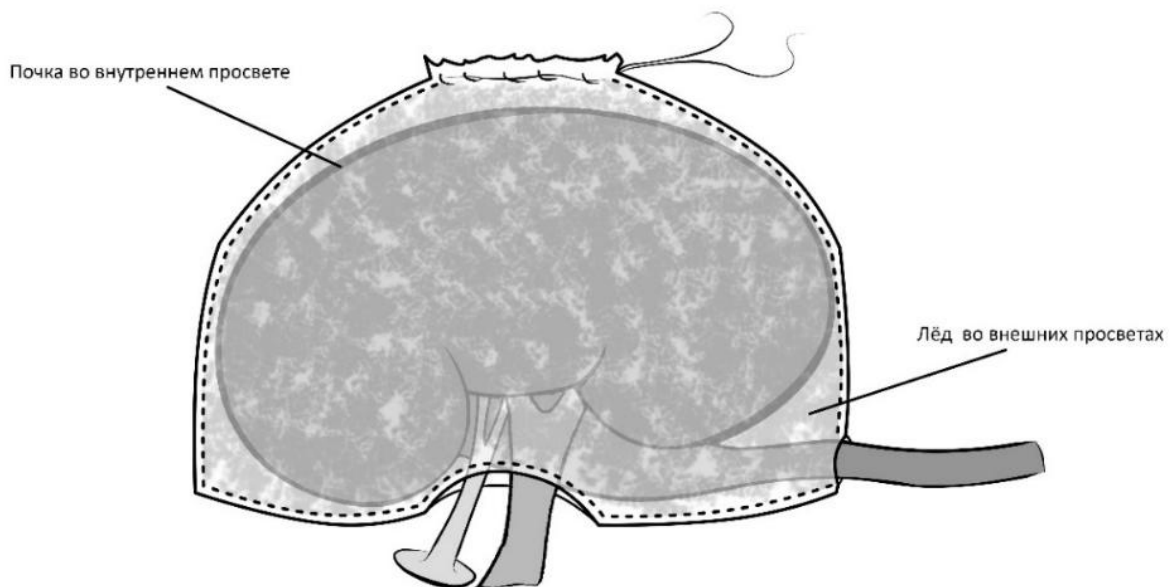
## Особенности применения устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии

С целью эффективной элиминации вторичной тепловой ишемии нами разработано собственное устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата (RU 2783671).

Особенностью разработанного устройства является наличие трех изолированных друг от друга пространств. Среднее пространство имеет 2 отверстия, с помощью чего сообщается со внешней средой. В эти отверстия помещается сосудистая ножка почечного трансплантата и мочеточник. В два наружных пространства, которые не имеют сообщения с окружающей средой, помещается ледяная крошка, обеспечивающая длительную холодовую консервацию (рисунок 3). Все три пространства замыкаются сверху с помощью завязывания кисетного шва (рисунок 4).



**Рисунок 3 - Устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата. Укладка почки**



**Рисунок 4 - Устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата. Затягивание верхнего кисетного шва**

Использование устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата производилось по следующему протоколу: выполнялась предтрансплантационная подготовка почечного трансплантата на back-table, параллельно с этим второй операционной бригадой выполнялся хирургический доступ. После завершения предтрансплантационной подготовки почка обкладывалась ледяной крошкой. После завершения хирургического доступа почечный трансплантат укладывался в среднее пространство устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии, сосудистая ножка и мочеточник позиционировались в предназначенных для них отверстиях. Далее наружные пространства заполнялись ледяной крошкой, измерялась температура трансплантата бесконтактным датчиком, затягивается кисетный шов. В процессе формирования сосудистых анастомозов, при необходимости кисетный шов мог распускаться и в наружные пространства помещалась новая порция ледяной крошки. После завершения анастомозов кисетный шов распускался, проводилось повторное измерение температуры, устройство разрезалось по направлению сверху вниз к отверстию для почечных сосудов с четкой локализацией мочеточника для исключения его повреждения.



## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для выявления модифицируемых факторов риска развития отсроченной функции почечного трансплантата в условиях центра трансплантации были ретроспективно оценены результаты лабораторно-инструментального обследования 140 последовательных реципиентов почечного трансплантата, проходивших лечение в ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ с 2018 по 2019 гг.

### **Результаты ретроспективного анализа**

По результатам однофакторного анализа, статистически значимую связь с развитием ОФПТ имели: ИМТ донора  $> 35 \text{ кг/м}^2$ , сенсibilизация реципиента, олигоанурия (количество мочи  $< 250 \text{ мл/сут}$ ), время ВТИ  $> 45 \text{ мин}$ , ИР  $> 0,8$  и наибольшая  $C_0$  такролимуса  $> 25 \text{ нг/мл}$ . Все эти переменные также имели статистически значимую связь с развитием ОФПТ ( $p < 0,05$ ), но слабой ( $V$  Крамера: 0,1-0,2) либо средней ( $V$  Крамера: 0,2-0,4) тесноты (таблица 1).

**Таблица 1 - Статистически значимые факторы риска развития отсроченной функции почечного трансплантата (однофакторный анализ)**

Фактор риска	Частота ОФПТ				p-value	ОШ; 95% ДИ	V Крамера
	Наличие фактора		Отсутствие фактора				
	n	%	n	%			
Индекс массы тела <sub>д</sub> $> 35 \text{ кг/м}^2$	16/38	42,1	21/90	23,3	<b>0,032</b>	2,39; 1,07-5,36	0,189
Сенсibilизация	10/19	52,6	27/109	24,8	<b>0,025</b>	3,37; 1,24-9,17	0,219
Олигоанурия	19/46	41,3	18/82	22,0	<b>0,02</b>	2,5; 1,14-5,49	0,205
Время вторичной тепловой ишемии $> 45 \text{ мин}$	15/33	45,5	22/95	23,2	<b>0,025</b>	2,77; 1,20-6,37	0,215
Индекс резистентности $> 0,8$	11/21	52,4	26/107	24,3	<b>0,016</b>	3,43; 1,30-8,98	0,229
Наибольшая $C_0$ такролимуса $> 25 \text{ нг/мл}$	19/45	42,2	18/83	21,7	<b>0,014</b>	2,64; 1,20-5,81	0,216

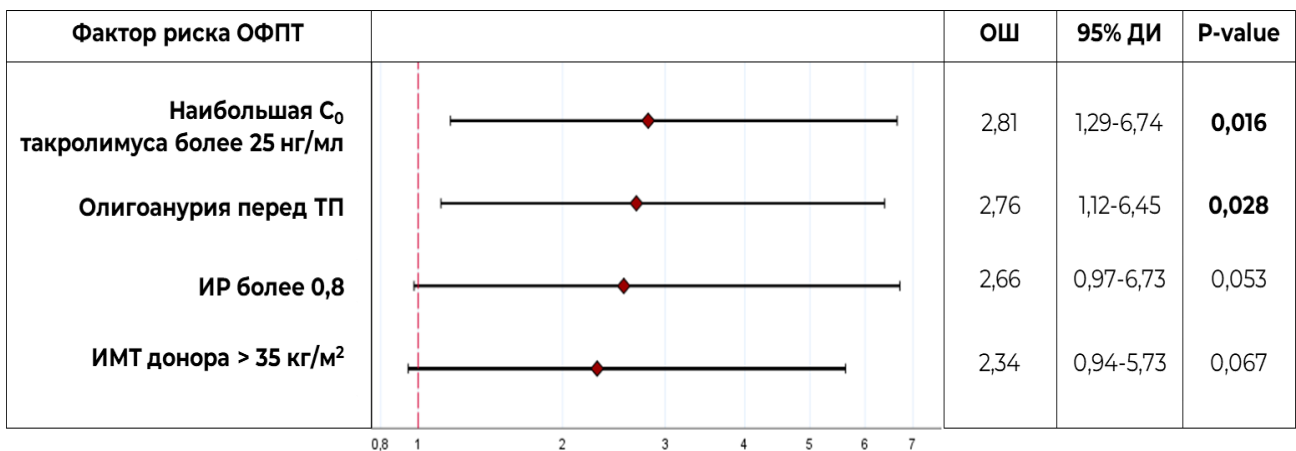
Многофакторный анализ был выполнен методом бинарной логистической регрессии, в которую были включены статистически значимые факторы риска ОФПТ из таблицы 1. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (1),$$

$$z = -3,6 + 1,035 * X_{\text{tacro}_{25}} + 0,99 * X_{\text{олигурия}} + 0,94 * X_{\text{ИР}_{0,8}} + 0,86 * X_{\text{ИМТ}_{\text{донора}_{35}}}$$

где  $p$  – вероятность развития отсроченной функции почечного трансплантата (%),  $X_{\text{tacro}_{25}}$  – наибольшая  $C_0$  такролимуса в первые 7 суток более 25 нг/мл (0 – 25 нг/мл и менее, 1 – более 25 нг/мл),  $X_{\text{олигурия}}$  – наличие олигоанурии у реципиента перед операцией (0 – диурез 250 мл/сут и более, 1 – диурез менее 250 мл/сут),  $X_{\text{ИР}_{0,8}}$  – определяемый интраоперационно индекс резистентности более 0,8 (0 – 0,8 и менее, 1 – более 0,8),  $X_{\text{ИМТ}_{\text{донора}_{35}}$  – индекс массы тела донора более 35 кг/м<sup>2</sup> (0 – 35 кг/м<sup>2</sup> и менее, 1 – более 35 кг/м<sup>2</sup>).

Результаты многофакторного анализа факторов риска отсроченной функции почечного трансплантата представлены на рисунке 5.



**Рисунок 5 - Статистически значимые факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата (многофакторный анализ)**

Таким образом, в ходе многофакторного анализа было установлено, что наибольшие вес и независимость в структуре факторов риска ОФПТ имели повышенная  $C_0$  такролимуса (более 25 нг/мл) в первые 7 сут послеоперационного периода и олигоанурия у пациента (менее 250 мл/сут) перед трансплантацией почки. Оба данных фактора безусловно способны повысить потребность в заместительной почечной терапии в течение недели после операции, однако они вряд ли имеют какое-либо влияние на тяжесть ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения трансплантата – патогенетической основы его отсроченной функции. В связи с этим, был выполнен поиск дополнительных статистически значимых факторов риска ОФПТ. Для устранения влияния независимых факторов риска ОФПТ, не связанных с ишемически-консервационно-реперфузионным повреждением трансплантата: повышенной  $C_0$  такролимуса (более 25 нг/мл) в первые 7 сут послеоперационного периода и олигоанурии у пациента (менее 250 мл/сут) перед трансплантацией почки, на частоту отсроченной функции почечного трансплантата была выполнена псевдорандомизация методом PSM по количественным параметрам (таблица 2).

**Таблица 2 - Сравнительная характеристика групп в зависимости от наличия отсроченной функции после PSM**

Фактор риска	Группы после PSM				p
	Отсроченная функция (n=28)		Немедленная функция (n=28)		
	Me	IQR	Me	IQR	
Время статической холодной консервации (донор с расширенными критериями) (мин)	690	550-820	540	480-600	<b>*0,043</b>
Время вторичной тепловой ишемии (мин)	48	40-55	36	30-42	<b>*0,025</b>
Индекс резистентности	0,7 9	0,75-0,84	0,6 4	0,62-71	<b>*0,001</b>
Индекс массы тела донора (кг/м <sup>2</sup> )	36	31-38	29	24-32	<b>*0,012</b>
Возраст донора (лет)	58	47-63	42	40-46	<b>*0,003</b>
Наибольшая C <sub>0</sub> такролимуса в первые 7 сут (нг/мл)	18	15-24	16	13-19	0,389
Резидуальный диурез реципиента перед трансплантацией почки (мл/сут)	200	100-250	250	150-400	0,432

Таким образом, выявлено 4 потенциально модифицируемых фактора развития ОФПТ: пролонгированные сроки статической холодной консервации (донор с расширенными критериями), пролонгированное время вторичной тепловой ишемии, высокий интраоперационно определяемый индекс резистентности и повышенная концентрация такролимуса в первые 7 суток после операции.

### **Результаты применения машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата**

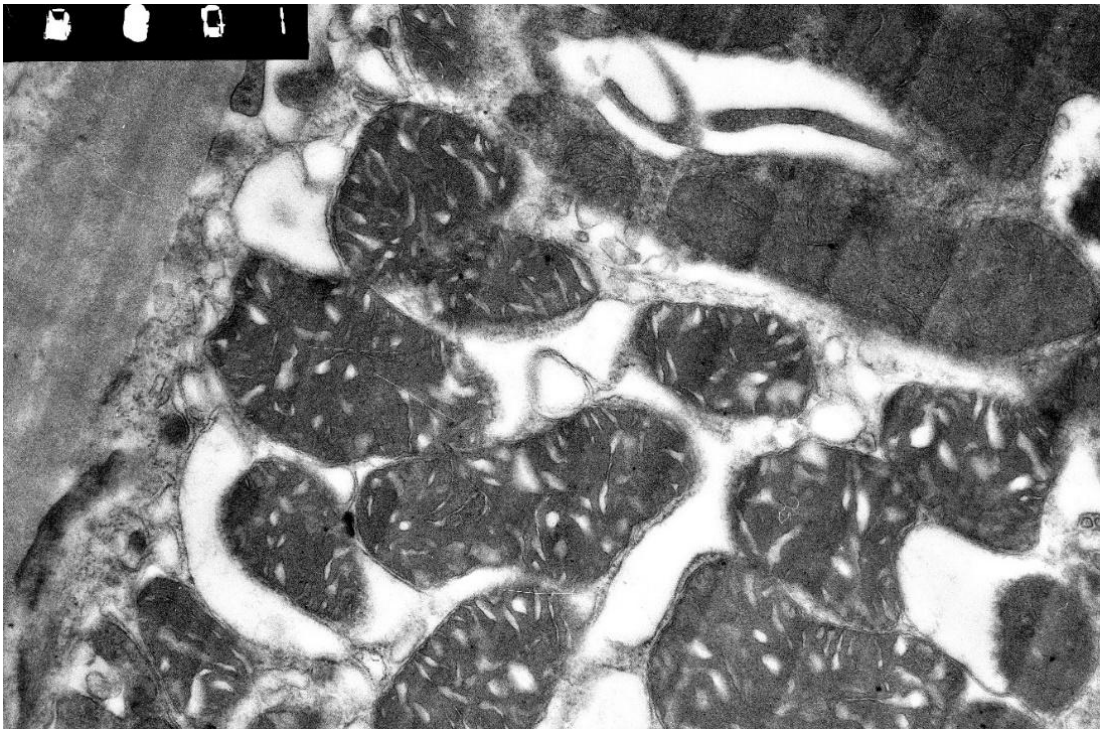
Среднее время проведения машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата составило  $256,64 \pm 21,48$  (от 150 до 420) минут, тогда как время статической холодной консервации в этой группе больных составило  $278,19 \pm 100,37$  (от 180 до 463) минут. Отсроченная функция почечного трансплантата зафиксирована у 8/42 больных (19 %). Средний койко-день составил  $14,25 \pm 1,56$  (7-24). При наличии немедленной функции средний койко-день составил  $9,56 \pm 0,96$  (от 7 до 14) дней, при отсроченной функции –  $18,67 \pm 2,11$  (от 12 до 24), что было достоверно выше ( $p = 0,009$ ). В 3 наблюдениях после трансплантации развились осложнения, потребовавшие повторные вмешательства: у двух пациентов –

послеоперационная гематома, у одного – стриктура мочеточника трансплантата. Послеоперационной летальности в данной группе не зафиксировано. Результаты лечения реципиентов почечного трансплантата с применением машинной оксигенированной перфузионной консервации представлены в таблице 3.

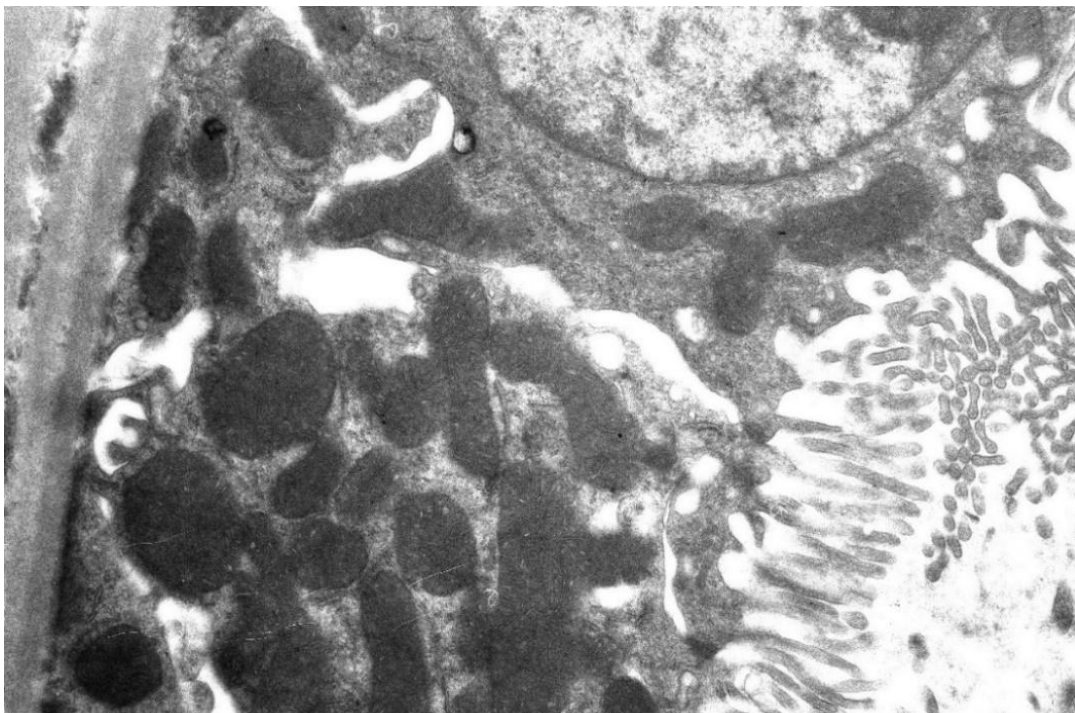
**Таблица 3 - Непосредственные результаты трансплантации почки от доноров с расширенными критериями с использованием машинной оксигенированной холодной перфузии**

<b>Показатель</b>	<b>Подгруппа II.I Машинная оксигенированная холодовая перфузия (n = 42)</b>
Среднее время статической холодной консервации (мин)	278,19 ± 100,37 (180-463)
Среднее время гипотермической оксигенированной перфузии (мин)	256,64 ± 21,48 (150-210)
Медиана вторичной тепловой ишемии (мин)	40 (IQR: 33-44)
Среднее время операции (мин)	211,36 ± 37,27 (170-260)
Средняя кровопотеря (мл)	110,3 ± 73,6 (50-200)
Послеоперационные осложнения	3 (6,6%)
Функция трансплантата:	
• немедленная	34 (81%)
• отсроченная	8 (19%)
Средний койко-день	14,25 ± 1,56 (7-24).
Летальность	0

При оценке данных электронной микроскопии нефробиоптатов полученных до и после машинной перфузии выявлено, что сохраняются ассоциация эпителиальных клеток с базальной мембраной; целостность плазматической мембраны и мембран клеточных органоидов (ядра, митохондрий, структур лизосомального компартмента); структура ядерного хроматина. Ультраструктурная организация клеток нефрона до и после холодной перфузии значительно не отличалась. Проведенный ультраструктурный анализ показал, что применение машинной оксигенированной холодной перфузии предотвращает митохондриальное повреждение, что может способствовать улучшению качества сохранения почки (рисунки 6,7).



**Рисунок 6 - Проксимальный отдел нефрона (базальная часть) до перфузии. В расширенных мембранных складках находятся митохондрии с электронно-плотным матриксом и плотными кристами, ув. 17000х.**



**Рисунок 7 - Проксимальный отдел нефрона после перфузии. В мембранных складках находятся митохондрии с электронно-плотным матриксом и плотными кристами. Щеточная кайма не изменена, ув. 14000х.**

При сравнительном анализе непосредственных результатов трансплантации почки, полученной от доноров с расширенными критериями с и без применения машинной перфузии зафиксировано, что частота отсроченной функции почечного трансплантата в подгруппе перфузии составила 19,0%

(8/42) и была в 2,22 раза ниже, чем в подгруппе статической консервации – 42,2% (19/45). Различия были статистически значимыми ( $p = 0,02$ ) и между признаками отмечена связь средней силы ( $V=0,25$ ).

В ходе динамического наблюдения пациентов после трансплантации почки, вошедших в исследуемые подгруппы, наряду с традиционными лабораторными показателями функции трансплантата (креатинина, мочевины, калия), мы также исследовали дополнительные биомаркеры: интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа и цистатин С перед операцией а также на 1-е, 3-е, 5-е и 7-е послеоперационные сутки. Показатели ИЛ-1 отличались между подгруппами и в среднем были достоверно выше на 5-е сутки в подгруппе П.П ( $p = 0,041$ ). Медиана ИЛ-6 в подгруппе использования статической холодной консервации была также выше к 7 суткам послеоперационного наблюдения ( $p = 0,03$ ). Значения ФНО-альфа не имели достоверных различий между подгруппами в течение всего послеоперационного периода. Показатели цистатина С в первые дни после операции были в среднем ниже в подгруппе использования машинной оксигенированной холодной перфузии на 1-е сутки ( $p = 0,021$ ) и на 3-е сутки с очевидной тенденцией к статистической значимости ( $p = 0,056$ ). Динамика изменения медиан данных показателей представлена в таблице 4.

**Таблица 4 - Динамика изменения лабораторных биомаркеров почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде**

Показатель	Подгруппа П.І Машинная оксигенированная холодовая перфузия (n = 42)		Подгруппа П.ІІ Статическая холодовая консервация (n = 45)		Уровень значимости p-value
	Me	IQR	Me	IQR	
ИЛ-1 <sub>0</sub>	4,2	3,8-4,5	3,9	3,6-4,3	0,129
ИЛ-1 <sub>5</sub>	5,6	4,7-7,1	8,1	6,0-8,5	<b>*0,041</b>
ИЛ-1 <sub>7</sub>	3,9	3,6-4,8	6,3	3,9-7,4	0,072
ИЛ-6 <sub>0</sub>	3,0	2,6-3,5	3,6	1,89-3,9	0,712
ИЛ-6 <sub>5</sub>	9,8	9,4-11,2	10,5	9,9-11,8	0,321
ИЛ-6 <sub>7</sub>	4,5	3,2-5,3	8,3	5,2-10,6	<b>*0,03</b>
ФНО-альфа <sub>0</sub>	1,72	1,39-1,89	1,78	1,53-2,1	0,1
ФНО-альфа <sub>5</sub>	1,39	0,65-1,9	1,41	1,13-1,71	0,321
ФНО-альфа <sub>7</sub>	1,22	0,81-1,63	1,43	1,39-1,96	0,413
Цистатин С <sub>0</sub>	2,32	1,66-2,58	2,49	1,81-3,1	0,213
Цистатин С <sub>1</sub>	3,74	2,91-5,94	5,89	4,97-8,24	<b>*0,021</b>
Цистатин С <sub>3</sub>	2,82	1,72-3,12	4,45	3,7-4,48	0,056
Цистатин С <sub>5</sub>	3,12	2,17-5,02	4,14	2,91-5,06	0,213
Цистатин С <sub>7</sub>	2,17	2,14-3,9	3,07	2,17-4,51	0,432

Таким образом, разработанная нами методика машинной оксигенированной холодной перфузии безопасна и эффективна в клинической практике трансплантации почки. В проспективном рандомизированном исследовании было доказано, что при использовании машинной гипотермической оксигенированной перфузии в ходе консервации, тяжесть ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения трансплантата уменьшается, что подтверждается данными морфологического исследования и достоверным снижением лабораторных биомаркеров почечного повреждения ( $p < 0,05$ ).

В сравнимых по основным характеристикам реципиента, донора, а также ряду периоперационных параметров подгруппах использование машинной оксигенированной холодной перфузии почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, приводит к достоверно меньшей частоте развития ОФПТ ( $p = 0,02$ ) и средней длительности госпитализации ( $p = 0,039$ ).

### **Результаты применения устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата**

В каждом наблюдении для оценки эффективности охлаждения трансплантата мы двухкратно измеряли температуру его поверхности с помощью дистанционного датчика: перед погружением трансплантата в рану и непосредственно перед его реперфузией. На этапе погружения трансплантата в рану его средняя температура при использовании классической методики элиминации ВТИ составила  $6,1 \pm 2,4$  (95% ДИ: 4,1-8,1), при использовании разработанного специального устройства –  $5,6 \pm 2,1$  (95% ДИ: 3,1-9,1). Статистически значимых различий между подгруппами по данному показателю зафиксировано не было ( $p = 0,65$ ). При измерении температуры поверхности трансплантата непосредственно перед реперфузией, средняя температура в подгруппе Ш.І была статистически значимо выше, чем в подгруппе Ш.ІІ, где использовалось специальное устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии:  $22,1 \pm 4,3$  (95% ДИ: 15,1-24,6) против  $6,4 \pm 1,7$  (95% ДИ: 3,2-9,5), ( $p = 0,013$ ). Результаты анализа эффективности охлаждения трансплантата в зависимости от используемого метода элиминации вторичной тепловой ишемии представлены в таблице 5.

**Таблица 5 - Изменение температуры трансплантата в ходе имплантации в зависимости от способа элиминации вторичной тепловой ишемии**

Температура трансплантата (°C)	Подгруппа III.I n = 37	Подгруппа III.II n = 35	p-value
Перед погружением в рану	6,1±2,4 (95% ДИ:4,1-8,1)	5,6±2,1 (95% ДИ: 3,1-9,1)	0,65
Перед реперфузией	22,1±4,3 (95% ДИ: 15,1-24,6)	6,4±1,7 (95% ДИ: 3,2-9,5)	<b>*0,013</b>

Ни в одной из групп нами не зафиксировано развития тяжелых осложнений и госпитальной летальности. Частота развития отсроченной функции почечного трансплантата в подгруппе III.II (использования специального устройства для элиминации ВТИ) составила 9/35 (25,7%), что было в 1,77 раз ниже, чем в подгруппе III.I (использования классической методики упаковки в салфетку с ледяной крошкой) – 18/37 (48,6%). Различия были статистически значимыми ( $p = 0,045$ ) и между признаками отмечена связь средней силы ( $V=0,237$ ).

Использование устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии уменьшало шансы развития ОФПТ в 0,37 раз по сравнению с контрольной подгруппой (95% ДИ: 0,135-0,988). Риск развития ОФПТ при использовании устройства для ЭВТИ составил 63,3% от риска развития ОФПТ при использовании классической упаковки трансплантата в салфетку с ледяной крошкой, таким образом ОР = 1,58 (95% ДИ: 1,02-2,43).

Таким образом, элиминация вторичной тепловой ишемии является безопасным и эффективным способом профилактики отсроченной функции почечного трансплантата. Использование разработанного нами специального устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии позволяет оптимально охлаждать трансплантат в течение всего этапа имплантации, даже при ее пролонгированном времени, в отличие от классической методики ( $p = 0,013$ ). Его использование при пролонгированных сроках имплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями, в сравнимых по основным характеристикам подгруппах, приводит к достоверному снижению частоты развития отсроченной функции почечного трансплантата ( $p = 0,045$ ).



## Результаты применения персонализированного протокола назначения пролонгированной формы ингибитора кальциневрина

Использование данного протокола привело к тому, что в ретроспективной группе из 128 пациентов, оперированных с 2018 по 2021 гг. у 113 (88,3%) в первую неделю после операции фиксировались эпизоды гипериммуносупрессии – показатели  $C_0$  такролимуса превышали 15 нг/мл. Среди них 35/113 (31,0%) пациентов имели наибольшую  $C_0$  такролимуса в пределах 15–20 нг/мл, 45/113 (39,8%) – в пределах 21-30 нг/мл и 33/113 (29,2%) имели концентрацию более 30 нг/мл. Наиболее распространенным осложнением повышения концентрации такролимуса стала острая нефротоксичность. Так, у пациентов с  $C_0$  в пределах 15-20 нг/мл частота развития отсроченной функции почечного трансплантата составила 7/35 (20%), при значениях 21-30 нг/мл – 12/45 (26,9%) и при показателях  $C_0$  более 30 нг/мл – 13/33 (41,7%) (таблица 6).

**Таблица 6 - Взаимосвязь повышенной концентрации такролимуса с частотой развития отсроченной функции почечного трансплантата**

Диапазон $C_0$ такролимуса	Доля пациентов с гипериммуносупрессией		Частота отсроченной функции	
	Абс.	%	Абс.	%
15-20 нг/мл	35/113	31,0	7/35	20
21-30 нг/мл	45/113	39,8	12/45	26,7
более 30 нг/мл	33/113	29,2	13/33	39,4

Выявив взаимосвязь повышения концентрации такролимуса и риска развития отсроченной функции почечного трансплантата, мы пришли к выводу о необходимости модификации иммуносупрессивной терапии и разработки персонализированного протокола назначения такролимуса пролонгированного действия.

Для решения данной задачи вторым этапом мы оценили значимость влияния на необходимую дозу такролимуса ряда количественных и качественных характеристик реципиента: объема резидуального диуреза, пола, возраста, веса, индекса массы тела, наличия трансплантации почки в анамнезе, этиологии хронической болезни почек, произведения и суммы возраста и веса реципиента. Результаты анализа представлены в таблице 7.

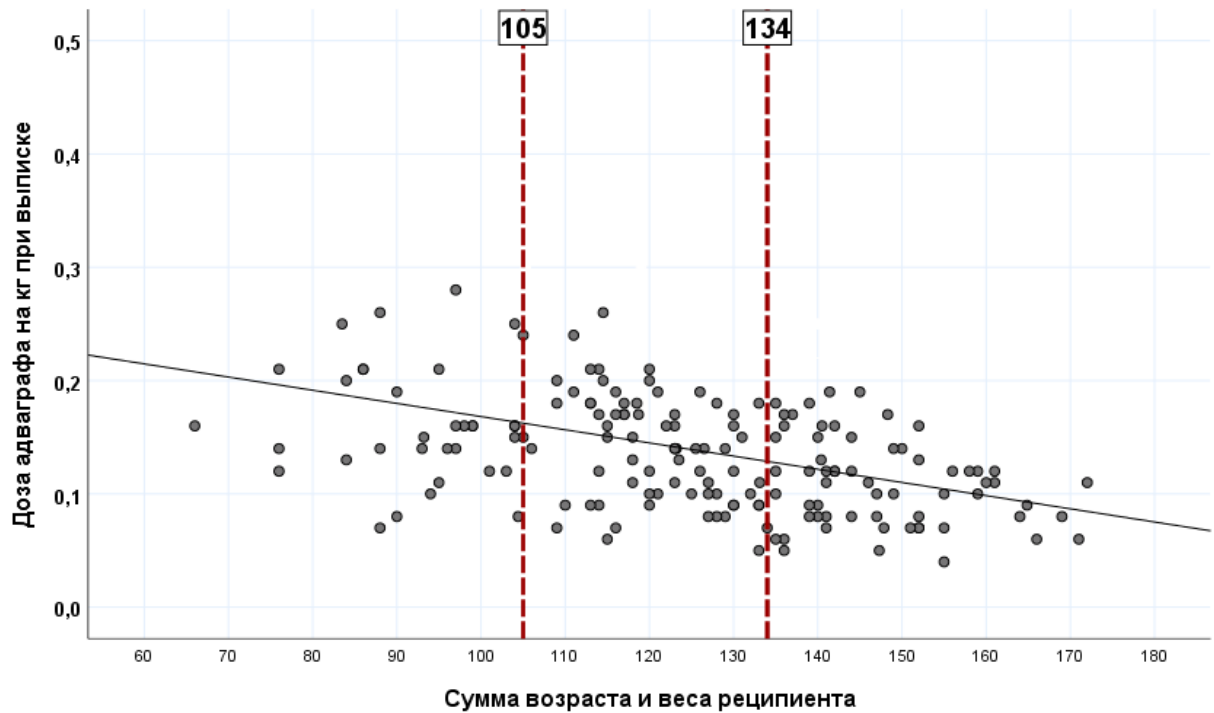
**Таблица 7 - Влияние различных показателей на необходимую дозу такролимуса пролонгированного действия**

Показатель	p - value	Коэффициент корреляции $\rho$ Спирмена (для количественных показателей)	Теснота связи по шкале Чеддока
Резидуальный диурез реципиента	0,73	-	-
Пол реципиента	0,321	-	-
Возраст реципиента	<b>0,012</b>	-0,352	Средняя
Этиология хронической болезни почек	0,41	-	-
Повторная трансплантация почки	0,512	-	-
Вес реципиента	<b>0,009</b>	-0,413	Средняя
Индекс массы тела реципиента	<b>0,021</b>	-0,248	Слабая
Произведение возраста и веса реципиента	<b>0,005</b>	-0,678	Средняя
Сумма возраста и веса реципиента	<b>0,0023</b>	-0,706	Высокая

На основании выявленных статистически значимых и наиболее тесных обратных корреляционных связей необходимой дозы такролимуса на кг веса и суммы возраста и веса реципиента была построена прогностическая модель линейной регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

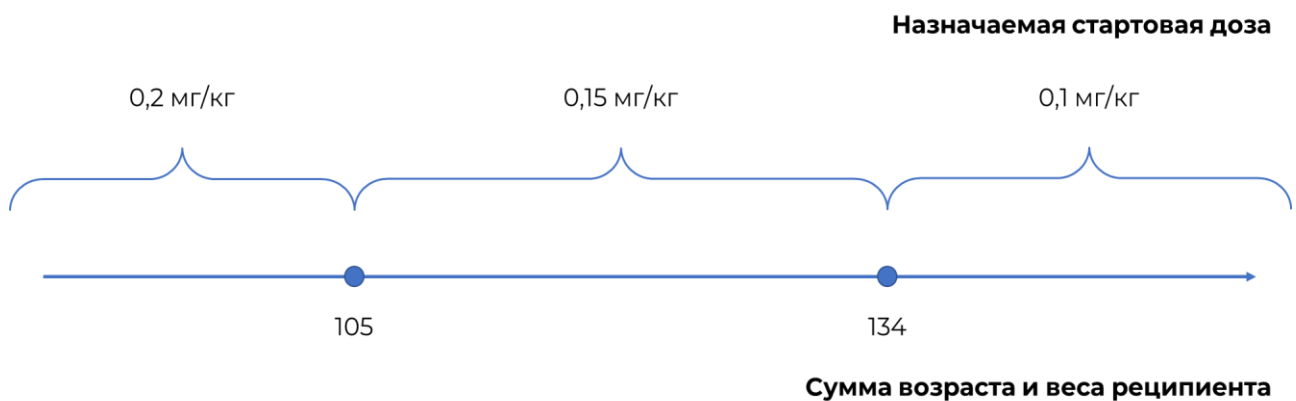
$$Y_{\text{доза}} = 0,285 - 0,001 * X_{\text{возраст + вес}}, \quad (2),$$

где  $Y_{\text{доза}}$  - доза такролимуса пролонгированного действия,  $X_{\text{возраст + вес}}$  - сумма возраста и веса реципиента. Графическое представление линейной регрессионной модели продемонстрировано на рисунке 8.



**Рисунок 8 - Зависимость дозы такролимуса пролонгированного действия от суммы возраста и веса реципиента (линейная регрессия)**

Для распределения пациентов на группы в зависимости от назначаемой дозы такролимуса пролонгированного действия были определены точки отсечения по сумме возраста и веса реципиента методом совокупного анализа значений медиан, квартилей (25% и 75%), наиболее чувствительных и специфичных точек cut-off в результате выполнения ROC-анализа, а также применимости в клинической практике. Таким образом, пациентам с суммой возраста и веса менее 105 пролонгированная форма такролимуса назначается в дозе 0,2 мг/кг, при сумме от 105 до 134 – 0,15 мг/кг и при сумме более 134 – 0,1 мг/кг веса реципиента. Персонализированный протокол назначения пролонгированного такролимуса представлен на рисунке 9.



**Рисунок 9 - Персонализированный протокол назначения такролимуса пролонгированного действия по сумме возраста и веса реципиента**

Результаты исследования эффективности и безопасности применения разработанного персонализированного протокола в сравнении со стандартным протоколом назначения такролимуса пролонгированного действия представлены в таблице 8.

**Таблица 8 - Сравнительный анализ результатов применения стандартного и персонализированного протоколов назначения пролонгированной формы такролимуса после трансплантации почки**

Показатель	Подгруппа IV.I (2018-2021)		Подгруппа IV.II (2020-2022)		p-value	ОШ; 95% ДИ
	n	%	n	%		
Гипериммуно- супрессия (C <sub>0</sub> такролимуса >15 нг/мл)	113/128	88,3%	17/55	30,9%	<b>&lt;0,001</b>	0,059; 0,027-0,13
Острое отторжение трансплантата в первую неделю после трансплантации	0/128	0	0/55	0	1	-
Отсроченная функция почечного трансплантата	37/128	25,4	8/55	17,8	<b>0,039</b>	0,42; 0,18-0,97

Таким образом, внедрение персонализированного протокола в клиническую практику трансплантации почки позволило достоверно снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата с 28,9% до 17,8% ( $p = 0,039$ ) в сравнимых по основным факторам риска данного осложнения группах.

### **Результаты применения алпростадилла у реципиентов почечного трансплантата с высоким индексом сосудистого сопротивления**

Оценены непосредственные результаты 29 пациентов, кому в первые трое суток раннего послеоперационного периода при повышении ИР более 0,8 назначался алпростадил в суточной дозе 120 мкг, и сравнены с 28 больными, кому выполнялось внутривенное введение физиологического раствора (0,9% NaCl) в качестве плацебо. Введение алпростадилла осуществлялось посредством непрерывной внутривенной инфузии с помощью инфузомата: суточная доза препарата разводилась физиологическим раствором до 50 мл и вводилась со скоростью 5 мкг/ч (2 мл раствора алпростадилла в час).

По результатам исследования ни в одном случае применения алпростатида его использование не привело к развитию нежелательных явлений и побочных эффектов. Медианы ИР в течение 3 суток имели тенденцию к снижению в обеих группах исследования, однако более интенсивное снижение данного показателя было отмечено для подгруппы использования алпростатида. Медианы значений определенных на 3-е послеоперационные сутки индексов резистентности (ИР<sub>3</sub>) в контрольной подгруппе составили 0,81 (IQR: 0,78-0,83), в подгруппе применения алпростатида – 0,72 (IQR: 0,69-0,74). Различия были статистически значимыми ( $p=0,001$ ).

Частота отсроченной функции почечного трансплантата в контрольной подгруппе составила 15/28 (53,6%), что было в 1,73 раза выше, чем в подгруппе назначения алпростатида – 9/29 (31,0%), однако без достижения уровня статистической значимости ( $p = 0,085$ ). В то же время медиана времени до нормализации функции трансплантата в подгруппе V.I составила 9 (IQR: 6-12) койко-дней, в подгруппе V.II – 4 (IQR: 3-6) койко-дня. Различия по данному показателю были статистически значимыми ( $p = 0,03$ ). Аналогично и медиана длительности госпитализации была достоверно ниже в подгруппе применения алпростатида: 12 (IQR:8-16) против 19 (IQR:14-22) койко-дней ( $p = 0,026$ ).

Использование непрерывной внутривенной инфузии алпростатида у реципиентов с крайне высокими значениями определенного интраоперационно индекса резистентности артериального кровотока (более 0,8) ассоциировано с достоверным снижением времени до нормализации функции трансплантата и потребности в гемодиализе ( $p=0,003$ ), а также длительности госпитализации ( $p=0,026$ ), что было доказано нами в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании.

### **Применение комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата**

Комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата заключается в следующем - во всех случаях в основе поддерживающей схемы иммуносупрессивной терапии применялся такролимус в пролонгированной форме, и его назначение определялось исходя из суммы возраста и веса реципиента, согласно разработанному персонализированному протоколу. Так же во всех наблюдениях в ходе операции использовалось разработанное устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии.

**Таблица 9 - Сравнительный анализ результатов лечения пациентов групп I и VI до и после псевдорандомизации**

Показатель	До PSM			После PSM		
	Группа I (n = 128)	Группа VI (n = 67)	p	Группа I (n = 44)	Группа VI (n = 44)	p
Медиана возраста доноров, лет	42,3	49,6	<b>*0,042</b>	46,7	47,1	0,732
Доля асистолических доноров	1/128 (0,8%)	6/67 (9%)	<b>*&lt;0,001</b>	1/44 (2%)	3/44 (7%)	0,612
Частота отсроченной функции	37/128 (28,9%)	15/67 (22,4%)	0,609	13/44 (29,5%)	5/44 (11,4%)	<b>*0,034</b>
Медиана длительности отсроченной функции, сут	13	6	<b>*0,029</b>	15	5	<b>*0,012</b>
Средняя длительность госпитализации, к/д	16,21 ± 8,4	15,37 ± 4,2	0,312	19,1 ± 4,2	13,9 ± 3,4	<b>*0,043</b>
Частота развития всех осложнений	22/128 (22%)	6/67 (8,9%)	0,134	12/44 (27,3%)	3/44 (6,8%)	0,27
Частота развития острого отторжения трансплантата	0	1/67 (1,4%)	0,89	0	0	1
Госпитальная летальность	0	0	1	0	0	1

При получении трансплантата от доноров с расширенными критериями (в том числе асистолических) и/или необходимости длительного ожидания подачи пациента в операционную выполнялась машинная гипотермическая оксигенированная перфузия трансплантата, а при интраоперационных показателях индекса резистентности артериального кровотока в трансплантате выше 0,8 назначалась непрерывная внутривенная инфузия алпростадилла в течение 3-4 суток послеоперационного периода. Непосредственные результаты сравнили с контрольной ретроспективной группой (таблица 9).

## **Применение комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата при использовании доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности**

В период с 2019 по 2023 год в отделении трансплантации ГКБ им. С.П. Боткина было выполнено 11 трансплантаций почки от асистолического донора. Эти пациенты составили VII группу наблюдения. Из 11 доноров с необратимой остановкой эффективного кровообращения 8 (72,7%) относились к 4 категории по Маастрихтской классификации, и в 3 наблюдениях (27,3%) смерть донора наступила в следствие внезапной остановки сердечной деятельности в стационаре (5 категория). Медиана времени первичной тепловой ишемии трансплантата составила 53 (IQR: 40-67). В зависимости от использования комплексного подхода к профилактике отсроченной функции больные были разделена на две подгруппы. В подгруппу VII.I вошло 5 реципиентов, кому выполнена трансплантация почки от донора с необратимой остановкой кровообращения без применения комплексного подхода к профилактике отсроченной функции с период с 2019 по 2022 год. Подгруппу VII.II составили 6 реципиентов, кому выполнена трансплантация почки от донора с необратимой остановкой кровообращения с применением комплексного подхода к профилактике отсроченной функции с период с 2022 по 2023 год.

В подгруппе VII.II органы транспортировались в отделение трансплантации Боткинской больницы сразу после холодовой консервации и изъятия, где выполнялась машинная оксигенированная холодовая перфузия. Так, медиана времени статической холодовой консервации составила 120 (IQR: 100-160) минут, медиана времени машинной гипотермической оксигенированной перфузии – 450 (IQR: 360-520) минут. Пролонгированный такролимус назначался всем реципиентам перед операцией, доза рассчитывалась по сумме возраста и веса согласно разработанному персонализированному протоколу. Во всех случаях в ходе операции использовалось разработанное специальное устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии. В 3/6 (50%) наблюдений индекс резистентности артериального кровотока в трансплантате при интраоперационном измерении превышал 0,8, в связи с чем этим пациентам назначалась постоянная внутривенная инфузия алпростатида 120 мкг/сут в течение 3 суток.

Частота развития первично-нефункционирующего трансплантата в подгруппе VII.I составила 40% (2/5 реципиентов), в то время как в подгруппе VII.II данного осложнения зафиксировано не было ( $p = 0,14$ ). Отсроченная функция почечного трансплантата развилась у 2 из 3 пациентов (66,6%) подгруппы VII.I, что было в 2 раза выше, чем в подгруппе VII.II: 2 из 6 – 33,3%, однако без достижения уровня статистической значимости ( $p = 0,23$ ). В то же время, медиана длительности ОФПТ в подгруппе VII.I составила 19 (IQR: 15-24) сут, и была достоверно выше, чем в подгруппе VII.II: 12 (IQR: 8-16) сут, ( $p = 0,032$ ). У трех реципиентов подгруппы VII.I развились послеоперационные хирургические осложнения: у 1 послеоперационная гематома до 300 мл, потребовавшая ревизии и эвакуации, у 1 – лимфоцеле ложа трансплантата,

излеченное посредством лапароскопической фенестрации брюшины, у 1 – инфекция послеоперационной раны. У двух больных подгруппы VII.II зафиксированы послеоперационные осложнения в виде гематом, потребовавших ревизии. Средняя длительность госпитализации в подгруппе VII.I составила  $28,21 \pm 8,4$  (95% ДИ: 14,2-35,3) койко-дней и была выше таковой в подгруппе VII.II:  $16,65 \pm 4,6$  (95% ДИ: 10,3-21,5) койко-дней ( $p = 0,011$ ). Госпитальной летальности в группе VII зафиксировано не было. Подробное сравнение результатов лечения реципиентов группы VII представлено в таблице 10.

**Таблица 10 - Сравнительный анализ результатов лечения пациентов подгрупп VII.I и VII.II**

Показатель	Подгруппа VII.I (n = 5)	Подгруппа VII.II (n = 6)	p
Частота развития первично-нефункционирующего трансплантата	2/5 (40%)	0/6 (0%)	0,14
Частота развития отсроченной функции почечного трансплантата	2/3 (66,6%)	2/6 (33,3%)	0,23
Медиана длительности отсроченной функции (сут)	19 (IQR: 15-24)	12 (IQR: 8-16)	<b>0,032</b>
Средняя длительность госпитализации (к/д)	$28,21 \pm 8,4$	$16,65 \pm 4,6$	<b>0,011</b>
Частота развития всех осложнений	3/5 (60%)	2/6 (33,3%)	0,28
Частота развития острого отторжения трансплантата в первую неделю	0	0	1
Госпитальная летальность	0	0	1

Таким образом, технология машинной оксигенированной холодной перфузии, как и другие методы профилактики ОФПТ, описанные на страницах данной работы, позволили не только улучшить результаты лечения реципиентов, снизив бремя данного осложнения, но и безопасно увеличить донорский пул в первую очередь за счет доноров с расширенными критериями. В частности, количество трансплантаций почек от доноров с необратимой остановкой эффективного кровообращения с 2018 по 2023 гг. возросло более чем в 6 раз. Безусловно, это повысило доступность трансплантации почки для пациентов, находящихся в листе ожидания, без существенного ущерба непосредственным послеоперационным результатам.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные в Боткинской больнице и исследованные в данной работе методы профилактики развития отсроченной функции почечного трансплантата доказали свою безопасность и эффективность в отношении данного осложнения. Однако, в действительности, в большинстве случаев один пациент может иметь сразу несколько факторов риска увеличения потребности в гемодиализе после операции. Понимая чрезвычайную актуальность данной проблемы, учитывая повышенный риск развития осложнений и снижения отдаленной выживаемости трансплантатов, необходимо стремиться воздействовать на каждый модифицируемый фактор, повышающий риск развития отсроченной функции почечного трансплантата. Именно поэтому, полагаясь на результаты данного исследования, мы убеждены, что использование различных профилактических мер в комплексном подходе с одной стороны позволит снизить бремя отсроченной функции почечного трансплантата, а с другой – безопасно расширить критерии к посмертному донорству и увеличить доступность трансплантации для нуждающихся больных.

## ВЫВОДЫ

1. Модифицируемыми факторами риска развития отсроченной функции почечного трансплантата являются: время статической холодной консервации почечного трансплантата (донор с расширенными критериями) более 10 часов ( $p = 0,029$ ), время вторичной тепловой ишемии более 45 минут ( $p = 0,025$ ), повышение нулевой концентрация ингибитора кальциневрина в течении первой недели более 25 нг/мл ( $p = 0,014$ ), индекс резистентности на артериях почечного трансплантата после ушивания раны более 0,8 ( $p = 0,016$ ).

2. Применение разработанной оригинальной методики машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата с использованием аппарата искусственного кровообращения снижает тяжесть ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения трансплантата, что подтверждается достоверным снижением лабораторных биомаркеров почечного повреждения ( $p < 0,05$ ) в послеоперационном периоде.

3. При применении оригинальной методики машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата по сравнению со статической холодной консервацией на момент формирования сосудистых анастомозов во всех клетках почечного графта определяются жизнеспособные митохондрии.

4. Применение машинной оксигенированной холодной перфузии с использованием аппарата искусственного кровообращения позволяет достоверно снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями по сравнению с использованием статической холодной консервации ( $p = 0,02$ ).

5. Применение разработанного устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии позволяет снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата по сравнению с применением стандартной методики ( $p = 0,045$ ).

6. Разработанный персонализированный алгоритм назначения пролонгированной формы ингибитора кальциневрина на основе возрастнo-антропометрических данных позволяет снизить частоту развития гипериммуносупрессии ( $p < 0,001$ ) и, соответственно, отсроченной функции почечного трансплантата по сравнению со стандартными дозировками ( $p = 0,039$ ).

7. Применение постоянной внутривенной инфузии алпростадилла в суточной дозе 120 мкг в раннем послеоперационном периоде у реципиентов почечного трансплантата с индексом резистентности более 0,8 позволяет нормализовать данный показатель в течение 3 дней, тем самым ускорить нормализацию функции трансплантата ( $p = 0,03$ ), и длительность госпитализации ( $p = 0,026$ ).

8. Применение комплексного подхода к профилактике развития отсроченной функции почечного трансплантата с использованием машинной оксигенированной перфузии почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями, разработанного устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии, персонализированного алгоритма назначения пролонгированной формы ингибитора кальциневрина и постоянной инфузии алпростадилла в суточной дозе 120 мкг при индексе сосудистого сопротивления более 0,8 позволяет достоверно снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата по сравнению со стандартными методами профилактики ( $p = 0,034$ ).

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. При использовании почечного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями для снижения риска развития отсроченной функции почечного трансплантата необходимо использовать технологию машинной оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата. В процессе перфузии необходимо контролировать следующие показатели: давление подачи оксигенированного раствора в почечную артерию – 40 мм.рт.ст., температура почечного графта – 4-8 С, скорость подачи кислорода – 5 л/мин.

2. Во время формирования сосудистых анастомозов применение специального устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии позволит поддерживать стабильно низкую температуру почечного графта вплоть до пуска в него кровотока.

3. При использовании в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии пролонгированной формы ингибитора кальциневрина стартовую дозу необходимо рассчитывать с учетом возраста и веса реципиента.

4. При индексе сосудистого сопротивления на артерии почечного трансплантата более 0,85 применение постоянной инфузии алпростадил в суточной дозе 120 мкг позволит снизить частоту развития отсроченной функции почечного трансплантата.

5. При трансплантации почки необходимо применять комплексный подход к профилактике развития отсроченной функции с использованием: машинной оксигенированной холодной перфузии, устройства для снижения влияния вторичной тепловой ишемии, персонализированного подхода к назначению пролонгированной формы ингибитора кальциневрина, постоянной инфузии алпростадил.

**СПИСОК РАБОТ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Дроздов П.А. Дифференцированный подход к лечению больных с лимфоцеле после трансплантации почки / Шабунин А.В., Парфенов И.П., Нестеренко И.В., Макеев Д.А. // Вестник трансплантации и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 96.

2. Дроздов П.А. VАС-терапия в лечении инфицированных ран после трансплантации почки [Текст] / Шабунин А.В., Парфенов И.П., Подкосов О.Д., Еремин Д.А., Нестеренко И.В., Макеев Д.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 95.

3. Дроздов П.А. Программа трансплантации Боткинской больницы. Первые результаты / Шабунин А.В., Парфенов И.П., Минина М.Г., Нестеренко И.В., Макеев Д.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 13.

4. Дроздов П.А. Программа трансплантации Боткинской больницы: опыт 100 трансплантаций солидных органов / Шабунин А.В., Парфенов И.П., Минина М.Г., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 1. – С. 55-58.

5. Дроздов П.А. Раннее удаление внутреннего мочеточникового стента после трансплантации почки / Шабунин А.В., Еремин Д.А., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Астапович С.А. // Трансплантология. – 2020. – Т. 13. – № 4. – С. 278-285.

6. Дроздов П.А. Клинический случай успешного применения VАС-терапии у пациента с инфекцией послеоперационной раны после трансплантации трупной почки / Шабунин А.В., Парфенов И.П., Подкосов О.Д., Еремин Д.А., Нестеренко И.В., Макеев Д.А. // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 3. – С. 225-229.

7. Дроздов П.А. Одномоментная лапароскопическая билатеральная нефрэктомия у больных с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек как подготовка к трансплантации почки / Шабунин А.В., Серегин А.В., Серегин А.А., Нестеренко И.В., Лоран О.Б. // Урология. – № 6. – 2020. – С. 19-22.

8. Дроздов П.А. Трансплантация почки и печени в ГКБ им. С.П. Боткина в условиях пандемии COVID-19 / Шабунин А.В., Бедин В.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А. // Сборник докладов II научно-методического форума организаторов здравоохранения с международным участием. – 2020. – С. 41-42.

9. Дроздов П.А. Первые результаты применения гипотермической оксигенированной перфузии почечного трансплантата / Шабунин А.В., Минина М.Г., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 109.

10. Дроздов П.А. Первые результаты применения протокола Боткинской больницы в профилактике инфекционных осложнений после трансплантации почки / Шабунин А.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 104.

**11. Дроздов П.А. Преимущества VAC-терапии перед стандартными методами лечения инфицированных и длительно незаживающих ран после трансплантации почки / Шабунин А.В., Парфенов И.П., Подкосов О.Д., Паклина О.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 24-29.**

**12. Дроздов П.А. Лечебно-диагностический алгоритм лечения лимфоцеле у реципиентов почечного трансплантата / Шабунин А.В., Араблинский А.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Румер В.Б., Журавель О.С. // Медицинская визуализация. – 2021. – Т. 25. – № 2. – С. 42-49.**

13. Дроздов П.А. Методические рекомендации гипотермической оксигенированной перфузии почечного трансплантата [Текст] / Шабунин А.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Пинчук А.В. // Методические рекомендации. – 2021. – Т. 29. – С. 24.

14. Дроздов П.А. Применение гипотермической оксигенированной перфузии для снижения частоты развития отсроченной функции почечного трансплантата / Шабунин А.В., Минина М.Г., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С. // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 597.

**15. Дроздов П.А. Первый опыт применения машинной холодовой оксигенированной перфузии почечного трансплантата от доноров с расширенными критериями / Шабунин А.В., Минина М.Г., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Карапетян Л.Р., Астапович С.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 143-150.**

16. Дроздов П.А. Профилактика раневых инфекционных осложнений трансплантации почки посредством интраоперационной санации мочевого пузыря раствором антисептика на основе полигександида / Соломатин Д.А., Журавель О.С., Астапович С.А // Сборник тезисов XVII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – 2022. – С. 100.

**17. Дроздов П.А. Медикаментозная коррекция индекса резистентности почечного трансплантата для снижения частоты развития отсроченной функции графта / Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Астапович С.А. // Нефрология и диализ. – 2022. – Т.24. – № 2. – С. 394-395.**

18. Дроздов П.А. Посттрансплантационный сахарный диабет у реципиентов почечного трансплантата: его особенности и наши возможности / Митченко Ю.И., Аметов А.С. // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т.11. – № 2 (39). – С. 83-87.

**19. Дроздов П.А. Асистолическое донорство почек с использованием автоматизированной системы компрессии грудной клетки и машинной оксигенированной холодовой перфузии (первый опыт в Российской Федерации) / Шабунин А.В., Минина М.Г., Севостьянов В.М., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 102-107.**

20. Дроздов П.А. Отсроченная функция почечного трансплантата от посмертного донора. Многофакторная проблема – комплексный подход / Шабунин А.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С. // Вестник хирургии Казахстана. – 2022. – № 1. – С. 155-156.

**21. Дроздов П.А. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора / Шабунин А.В., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Астапович С.А. // Трансплантология. – 2022. – Т. 14. – № 3. – С. 265-277.**

22. Дроздов П.А. Комплексный подход к профилактике отсроченной функции почечного трансплантата многопрофильной клиники Боткинской больницы / Шабунин А.В., Минина М.Г., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – Приложение. – С. 120.

**23. Дроздов П.А. Влияние применения алпростадила на динамику изменения индекса резистентности артериального кровотока и функцию почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде / Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Соломатин Д.А., Лиджиева Э.А. // Трансплантология. – 2022. – Т.14. – № 4. – С. 452-460.**

24. Дроздов П.А. Профилактика раневых инфекционных осложнений трансплантации почки посредством интраоперационной санации мочевого пузыря раствором антисептика на основе полигексанида / Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Журавель О.С., Соломатин Д.А., Лиджиева Э.А.// Московский хирургический журнал. – 2022. – №3. – С. 36-42.

## **ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**1. Способ гипотермической оксигенированной перфузии в трансплантации печени и почки. Дроздов П.А., Шабунин А.В. Патент на изобретение RU 2773291 С1, 01.06.22. Заявка № 2021122662 от 29.07.2021.**

**2. Устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии при трансплантации почки. Шабунин А.В., Дроздов П.А., Нестеренко И.В., Макеев Д.А., Астапович С.А. Патент на изобретение RU 2783671 С1, 15.11.2022. Заявка № 2021138032 от 21.12.2021.**



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВТИ – вторичная тепловая ишемия

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИР – индекс резистентности

ОФПТ – отсроченная функция почечного трансплантата

ТП – трансплантация почки

ХБП – хроническая болезнь почек