

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-1-143-150

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАШИННОЙ ХОЛОДОВОЙ ОКСИГЕНИРОВАННОЙ ПЕРФУЗИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

А.В. Шабунин^{1, 2}, М.Г. Минина¹, П.В. Дроздов¹, И.В. Нестеренко¹, Д.А. Макеев¹,
О.С. Журавель², Л.Р. Карапетян¹, С.А. Астанович³

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

Цель: оценить безопасность и эффективность машинной холодной оксигенированной перфузии почечных трансплантатов от доноров с расширенными критериями. **Материалы и методы.** С июня 2018 года по июнь 2021 года в хирургической клинике Боткинской больницы выполнено 200 трансплантаций почки от посмертного донора. Из них 123 – мужчинам (61,5%) и 77 – женщинам (38,5%). Средний возраст составил $47,62 \pm 11,69$ (20–73) года. В 102 случаях почечный трансплантат был изъят у донора с расширенными критериями. У 92 реципиентов (90,2%) почечного трансплантата от донора с расширенными критериями для сохранения органа использовалась статическая холододовая консервация по стандартной методике, эти пациенты составили I группу наблюдения. У 10 реципиентов (9,8%) выполнялась постхолодовая машинная оксигенированная перфузия, эти пациенты составили II группу наблюдения. **Результаты.** В обеих группах наблюдения не зафиксировано 30-дневной летальности. Среднее время статической холододовой консервации у пациентов первой группы составило $612,33 \pm 178,88$ (133–1180) минуты. Общая частота отсроченной функции почечного трансплантата составила 26,5% (53/200). При использовании органа от стандартного донора с применением статической холододовой консервации частота развития отсроченной функции трансплантата составила 19,3% (19/98), от донора с расширенными критериями – 35,8% (33/92). Послеоперационные осложнения зафиксированы у 25 пациентов (12,5%). Послеоперационные осложнения при развитии отсроченной функции трансплантата диагностированы у 12 больных, что составило 22,6% (12/53), с немедленной функцией – у 13 больных, что составило 8,8% (13/147). Среднее время холододовой консервации у пациентов II группы составило $319,11 \pm 110,24$ (311–525) минуты. Среднее время машинной холодной оксигенированной перфузии – $202,34 \pm 21,48$ (150–210) минуты. У 1 пациента (10%) II группы наблюдения зафиксирована отсроченная функция трансплантата. Осложнений, в том числе связанных с перфузией, в этой группе больных не зафиксировано. **Заключение.** Оригинальная методика Боткинской больницы по машинной холодной оксигенированной перфузии почечного трансплантата безопасна. Ее проведение ассоциируется с низким риском развития отсроченной функции почечного трансплантата от доноров с расширенными критериями.

Ключевые слова: пересадка почки, доноры с расширенными критериями, машинная оксигенированная холододовая перфузия.

Для корреспонденции: Дроздов Павел Алексеевич. Адрес: 117148, Москва, ул. Брусилова, дом 15, кв. 8. Тел. (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Corresponding author: Pavel Drozdov. Address: 15/8, Brusilova str., Moscow, 117148, Russian Federation. Phone: (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

EARLY EXPERIMENTS WITH HYPOTHERMIC OXYGENATED MACHINE PERFUSION OF KIDNEY GRAFTS FROM EXTENDED CRITERIA DONORS

A.V. Shabunin^{1, 2}, M.G. Minina¹, P.V. Drozdov¹, I.V. Nesterenko¹, D.A. Makeev¹, O.S. Zhuravel², L.R. Karapetyan¹, S.A. Astapovich³

¹ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to evaluate the safety and efficacy of hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) for kidney grafts obtained from expanded criteria donors (ECD). **Materials and methods.** From June 2018 to June 2021, 200 surgeries involving kidney transplants from deceased donors were performed at Botkin City Clinical Hospital. Of these, 123 were men (61.5%) and 77 were women (38.5%). The mean age was 47.62 ± 11.69 (20–73) years. In 102 cases, kidney grafts were procured from ECD. In 92 recipients (90.2%) of kidney transplants from an expanded criteria donor, static cold storage done according to the standard technique was used to preserve the organ; these patients constituted observation group 1. In 10 recipients (9.8%), hypothermic oxygenated perfusion was used in addition to static cold preservation; these patients formed observation group 2. **Results.** No 30-day mortality was recorded in both observation groups. The mean static cold storage time in group 1 patients was 612.33 ± 178.88 (133–1180) minutes. Overall incidence of delayed graft function was 26.5% (53/200). Incidence of delayed graft function was 19.3% (19/98) for organs from standard donors using static cold storage and 35.8% (33/92) for ECD organs. Twenty-five patients (12.5%) had postoperative complications. Postoperative complications with delayed graft function were diagnosed in 12 patients, which was 22.6% (12/53), with immediate function in 13 patients, which was 8.8% (13/147). Mean cold storage time in group 2 patients was 319.11 ± 110.24 (311–525) minutes. Mean HOPE time was 202.34 ± 21.48 (150–210) minutes. Delayed graft function was recorded in 1 group 2 patient (10%). No complications, including perfusion-related one, were recorded in this group. **Conclusion.** The unique technique used at Botkin City Clinical Hospital for HOPE in kidney transplant is safe. It provides a low risk of delayed graft function for ECD kidneys.

Keywords: kidney transplant, expanded criteria donors, hypothermic oxygenated machine perfusion.

ВВЕДЕНИЕ

Отдаленные результаты трансплантации почки постоянно улучшаются – в настоящее время 10-летняя выживаемость трансплантатов почки составляет более 80% [1]. Эффективность трансплантации как метода лечения терминальных форм хронической органной недостаточности способствовала прогрессивному росту численности «листов ожидания» как во всем мире, так и в РФ [2, 3]. Нарастание дефицита донорских органов побуждает к поиску новых путей решения данной проблемы. Наибольшее распространение во всем мире получила практика расширения критериев донорства того или иного органа [4]. Необходимо отметить, что отдаленные результаты трансплантации солидных органов от стандартного донора и донора с расширенными критериями несколько отличаются. Так, 1- и 5-летняя выживаемость почечного трансплантата от стандартного донора составляют 92 и 70% соответственно, а от донора с расширенными критериями – 80 и 44% соответственно [5]. Это различие объясняется худшей переносимостью холодовой ишемии органов от доноров с расширенными критериями. Потребление кислорода

в тканях значительно снижается при температуре 4–10 °С, однако соответствующий метаболизм все еще наблюдается. Дополнительный кислород может поддерживать митохондриальный синтез АТФ и, в свою очередь, сдерживать процесс повреждения [6].

В доклинических испытаниях было установлено, что машинная холодовая оксигенированная перфузия снижает частоту повреждения клеток и активацию макрофагов [7, 8]. Полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что данная технология в клинических условиях должна улучшить результаты трансплантации почки. В настоящее время проводится несколько клинических исследований по оценке эффективности данной технологии при трансплантации печени и почки в мире.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С июня 2018 года по июнь 2021 года в хирургической клинике Боткинской больницы выполнено 200 трансплантаций почки от посмертного донора. Из них 123 – мужчинам (61,5%) и 77 – женщинам (38,5%). Средний возраст составил $47,62 \pm 11,69$ (20–73) года. В 102 случаях почечный трансплантат был изъят у донора с расширенными критериями.

У 92 реципиентов (90,2%) почечного трансплантата от донора с расширенными критериями для сохранения органа использовалась статическая холододовая консервация по стандартной методике, эти пациенты составили I группу наблюдения. У 10 реципиентов (9,8%) в дополнение к статической холододовой консервации использовалась оксигенированная холододовая перфузия, эти пациенты составили II группу наблюдения.

Доноров с расширенными критериями определяли в соответствии с дефиницией UNOS 2003 г. [Metzger R.A., Delmonico F.L., Fenf S. et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation. Am J of Transplantation. 2003; 3 (suppl. 4): 114–125], когда у донора 50–59 лет отмечались все или любые два фактора из представленных – причина смерти цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), гипертоническая болезнь (ГБ), креатинин более 133 мкмоль/л, или у донора ≥60 лет отмечались все, любые два фактора, любой один фактор или ни один из представленных выше факторов.

Протокол применения машинной оксигенированной холододовой перфузии почечного трансплантата: перфузия почечного трансплантата выполнялась в условиях операционной при строгом соблюдении правил асептики. При помощи бесконтактного термометра Testo 805 фиксировалась температура консервирующего раствора, целевой уровень составляет 4–8 °С. Извлекали упакованный почечный трансплантат из транспортного контейнера. Выполнялась пункционная биопсия почки. Проводился осмотр трансплантата с оценкой внешнего вида, сосудис-

той анатомии. В устье почечной артерии вводилась мягкая силиконовая канюля, прикрепленная ранее к артериальной магистрали, и фиксировалась к аортальной площадке при помощи 2–3 узловых швов (рис. 1).

Если почечных артерий две или более – канюлировали каждую при помощи Y-образного переходника.

Канюлю подключали к контуру из роликового насоса аппарата АИК стационарного типа, оксигенатора, встроенного в АИК датчика давления (рис. 2). Необходимая объемная скорость циркуляции консерванта зависит от гидростатического давления в артериальной магистрали. Скорость подачи консерванта постепенно увеличивалась регулятором, пока не достигалось целевое давление – 40 мм рт. ст. Процедура проводилась под постоянным контролем врача-хирурга. Постоянно контролировалась герметичность соединения артериальной канюли и почечной артерии, температура почечного трансплантата определялась каждые 15 минут, КЩС перфузата для оценки насыщения кислородом – каждые 30 минут. По мере необходимости производили замену подтаявших хладагентов. При снижении давления в системе, что косвенно указывает на уменьшение сопротивления в микроциркуляторном русле почки, проводилась коррекция скорости подачи консерванта для поддержания целевого уровня давления – 40 мм рт. ст. Индекс сосудистого сопротивления рассчитывали как отношение давления в системе к скорости объемного кровотока.

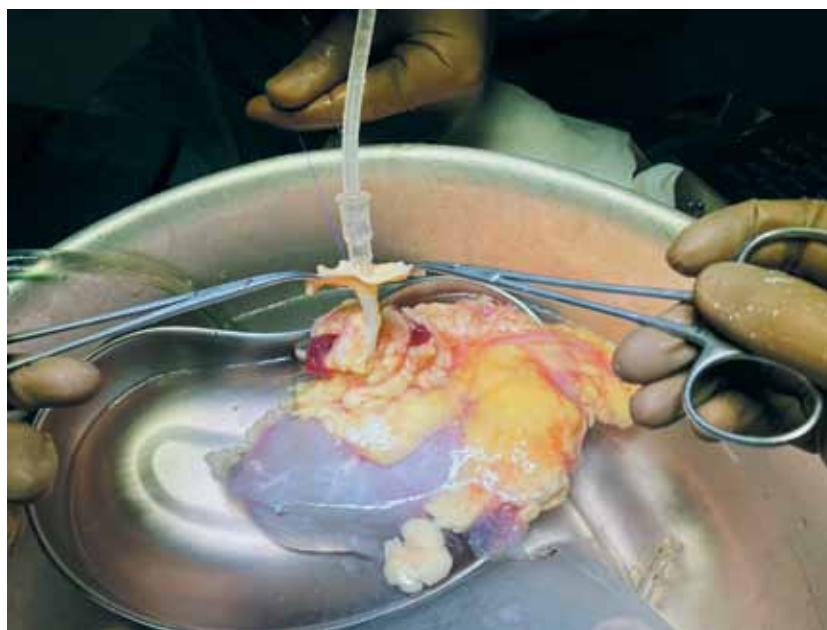


Рис. 1. Канюляция артерии почечного трансплантата для проведения оксигенированной холододовой перфузии

Fig. 1. Cannulation of kidney graft artery for oxygenated cold perfusion

Перфузия завершалась в момент подачи реципиента в операционную. Перед включением почки в кровоток реципиента выполнялась повторная биопсия почки из места первичной пункционной биопсии. Перед ушиванием операционной раны выполнялось интраоперационное ультразвуковое исследование с определением индекса резистентности. В первую неделю послеоперационного периода проводилась ежедневная оценка следующих показателей: объем суточного диуреза, мочевины, креатинина, K^+ , концентрации ингибиторов кальциневрина крови, оценивался индекс резистентности при УЗ-исследовании, на основании чего принималось решение о необходимости проведения заместительной почечной терапии, оценивалось развитие послеоперационных осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах наблюдения не зафиксировано 30-дневной летальности. Среднее время статической холодной консервации у пациентов первой группы составило $612,33 \pm 178,88$ (133–1180) минуты. Общая частота отсроченной функции почечного трансплантата составила 26,5% (53/200). При использовании органа от стандартного донора с применением статической холодной консервации частота развития отсроченной функции трансплантата составила

19,3% (19/98), от донора с расширенными критериями – 35,8% (33/92). Послеоперационные осложнения зафиксированы у 25 пациентов (12,5%). Послеоперационные осложнения при развитии отсроченной функции трансплантата диагностированы у 12 больных, что составило 22,6% (12/53), с немедленной функцией у 13 больных, что составило 8,8% (13/147).

Среднее время холодной консервации у пациентов II группы составило $319,11 \pm 110,24$ (311–525) минуты. Среднее время холодной оксигенированной перфузии – $202,34 \pm 21,48$ (150–210) минуты. Средняя температура почечного трансплантата во время перфузии варьировала от 4,7 до 6,8 °C (рис. 3).

Среднее парциальное давление кислорода в перфузате варьировало от 323 до 574 мм рт. ст. (рис. 4).

В одном случае индекс сосудистого сопротивления в процессе перфузии вырос на 0,02 (табл. 1).

У одного пациента (10%) II группы наблюдения зафиксирована отсроченная функция трансплантата. Осложнений, в том числе связанных с перфузией в этой группе больных, не зафиксировано.

При электронной микроскопии нефробиоптатов пациентов I группы наблюдалась выраженная отрицательная динамика, выражающаяся в деструкции митохондрий (рис. 5).

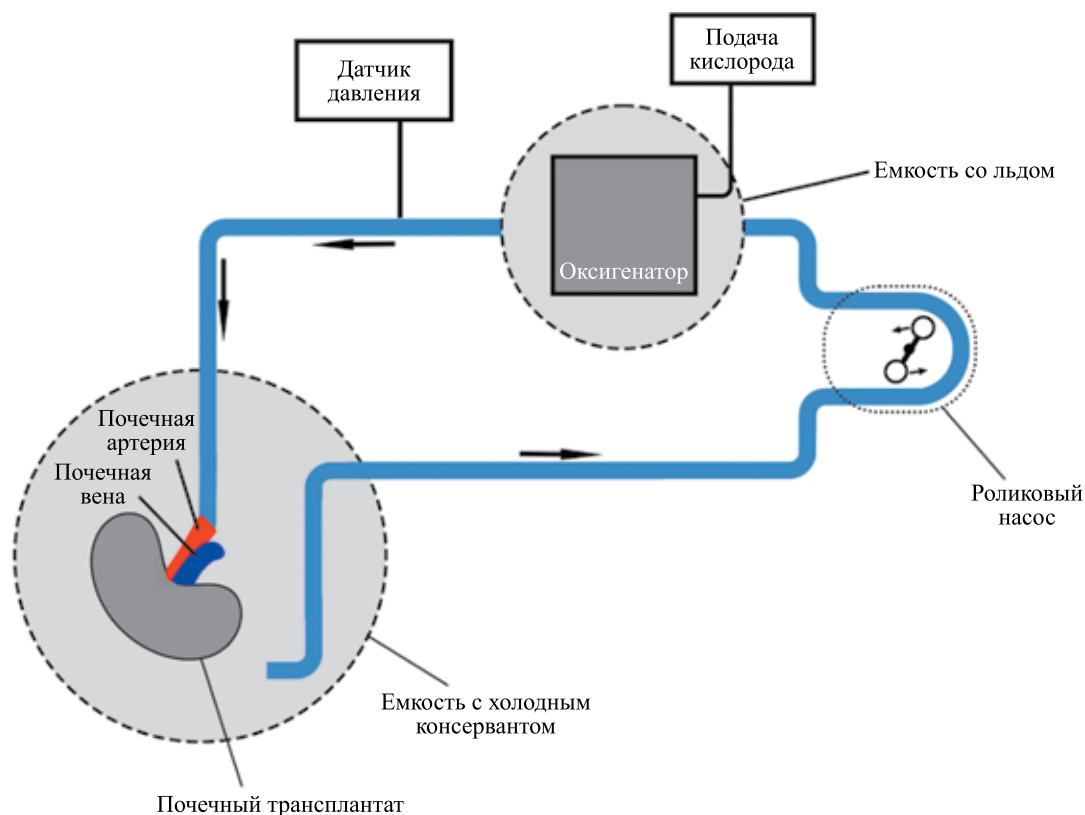


Рис. 2. Схема проведения оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата

Fig. 2. Schematic layout of oxygenated cold perfusion of a kidney graft

При электронной микроскопии нефробиоптатов пациентов II группы зафиксировано сохранение митохондрий после проведения перфузии (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дефицит донорских органов – проблема, ограничивающая число выполняемых трансплантаций реципиентам. Одним из путей решения является расширение показаний к донорству, что приводит к увеличению использования почечных трансплантатов от доноров с расширенными критериями. По нашим

данным, использование почечных трансплантатов от доноров с расширенными критериями достоверно повышает вероятность развития отсроченной функции (35,8 vs 19,3%, $p = 0,021$). Развитие отсроченной функции, в свою очередь, ассоциируется с достоверно более высокой частотой послеоперационных осложнений (22,6 vs 8,8%, $p = 0,015$), что приводит к увеличению средней длительности нахождения больного в стационаре и увеличивает расходы на лечение. При оценке нашего опыта применения органов от доноров с расширенными критериями по-

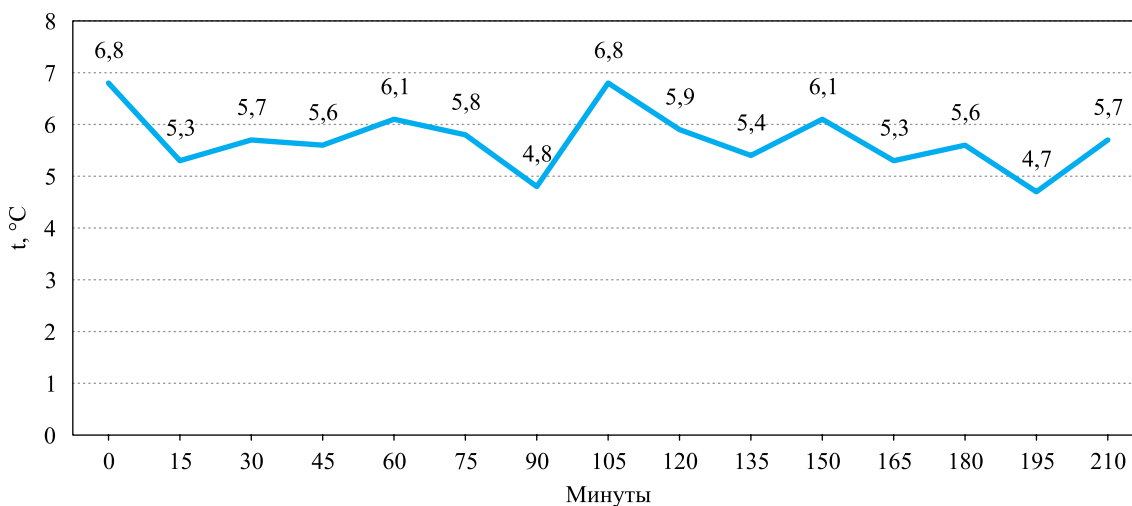


Рис. 3. Динамика средней температуры почечного трансплантата в процессе оксигенированной холодной перфузии

Fig. 3. Dynamics of average renal graft temperature during oxygenated cold perfusion

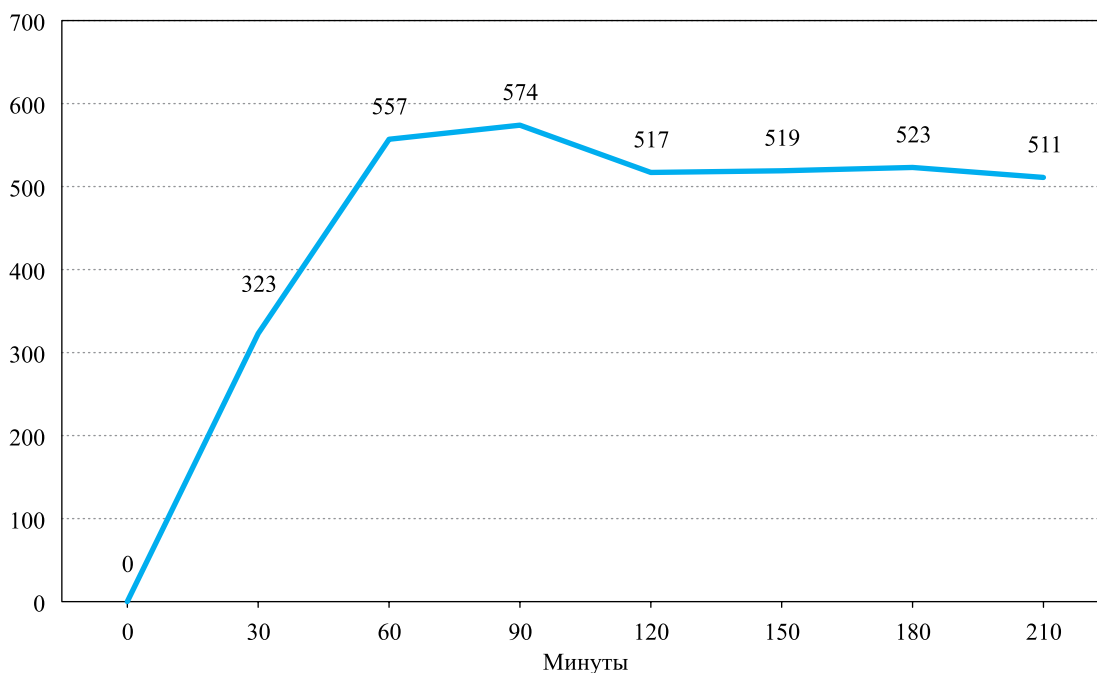


Рис. 4. Динамика среднего парциального давления кислорода в перфузате в процессе оксигенированной холодной перфузии.

Fig. 4. Dynamics of mean partial pressure of oxygen in perfusate during oxygenated cold perfusion

лучены данные о влиянии высокого индекса массы тела (ИМТ) донора и времени холодовой ишемии донорской почки на частоту развития отсроченной функции (табл. 2).

В большинстве случаев сокращение времени статической холодовой консервации представляется трудно выполнимой задачей. Пациенту необходимо явиться в трансплантационный центр, пройти предоперационное обследование, в ряде случаев необходимо проведение диализа – все это приводит к тому, что среднее время холодовой консервации в Боткинской больнице составляет более 10 часов. Органы от

стандартных доноров удовлетворительно переносят длительный период холодовой ишемии, органы от доноров с расширенными критериями – достоверно хуже. Решением данной проблемы, по нашему мнению, является замещение статической холодовой консервации машинной холодовой оксигенированной перфузией. Теоретическим преимуществом данной технологии является доставка кислорода, растворенного в консервирующем растворе, к клеткам при сохранной низкой температуре. Кислород поддерживает аэробный метаболизм в клетках, который резко замедляется, но полностью не прекращается в

Таблица 1

Показатели оксигенированной холодовой перфузии почечного трансплантата
Indicators of oxygenated cold perfusion of the renal graft

№ п/п	Давление в начале перфузии	Объемная скорость кровотока в начале перфузии	Индекс сосудистого сопротивления в начале перфузии	Давление в конце перфузии	Объемная скорость кровотока в конце перфузии	Индекс сосудистого сопротивления в конце перфузии
1	41	70	0,58	42	90	0,46
2	40	120	0,33	40	150	0,26
3	42	110	0,38	40	120	0,30
4	39	90	0,43	41	90	0,45
5	42	60	0,70	40	70	0,57
6	40	120	0,33	42	140	0,3
7	41	100	0,41	41	120	0,34
8	42	90	0,46	40	90	0,44
9	40	80	0,50	39	100	0,39
10	40	90	0,44	41	100	0,41

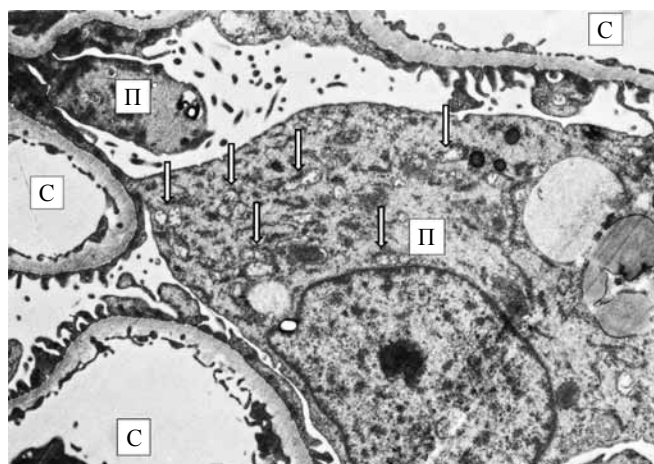


Рис. 5. Фрагмент почечного клубочка до начала машинной холодовой оксигенированной перфузии. В цитоплазме подоцита (П): мелкие митохондрии с частично сохраненными кристами (стрелки); короткие профили гранулярной цитоплазматической сети. С – капилляры. ×9000

Fig. 5. Renal glomerulus fragment before HOPE. The podocyte (П) cytoplasm contains: small mitochondria with partially preserved cristae (arrows); short profiles of granular endoplasmic reticulum. С – capillaries. ×9000

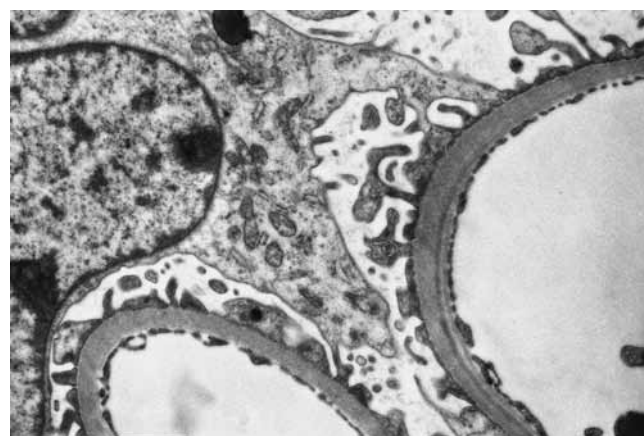


Рис. 6. Фрагмент почечного клубочка. В цитоплазме подоцита находятся: мелкие митохондрии с частично сохраненными кристами, короткие профили гранулярной цитоплазматической сети. ×12 000

Fig. 6. Renal glomerulus fragment. The podocyte cytoplasm contains: small mitochondria with partially preserved cristae, short profiles of granular endoplasmic reticulum. ×12 000

Таблица 2

Влияние факторов риска донора с расширенными критериями на развитие отсроченной функции почечного трансплантата

Impact of expanded criteria donor risk factors on delayed renal graft function

Фактор риска	Немедленная функция (n = 59)	Отсроченная функция (n = 33)	p
Возраст донора:			
55–65 лет	42	23	0,65
>65 лет	17	10	
Пол донора:			
Мужской	27	16	0,73
Женский	32	17	
ИМТ донора:			
<25	26	12	0,04
>25	33	21	
ИМТ реципиента:			
<25	29	15	0,63
>25	30	18	
Время нахождения донора в стационаре:			
<72 часов	44	22	0,29
>72 часов	15	11	
Время холодовой ишемии:			
<10 часов	26	12	0,03
>10 часов	33	21	

холодной среде. Аэробный метаболизм исключает разобщение дыхательной цепи митохондрий с образованием активных форм кислорода, предотвращает развитие внутриклеточного ацидоза, а также поддерживает на нормальном уровне активность Na/K АТФ-азы, что, в свою очередь, снижает риск апоптоза клеток.

Предлагаемый нами аппарат искусственного кровообращения для проведения оксигенированной холодовой перфузии обладает всеми качествами, необходимыми для машинной перфузии трансплантатов: возможность контроля давления и объемной скорости кровотока и возможность оксигенации консервирующего раствора. Важной проблемой, с которой мы столкнулись при разработке протокола перфузии, стало обеспечение и поддержание необходимой температуры раствора. Дело в том, что в процессе перфузии идет нагревание раствора в контуре, поэтому, с одной стороны, необходим тщательный контроль температуры почечного трансплантата, а с другой – эффективное постоянное охлаждение раствора. Для динамического измерения температуры почечного трансплантата мы используем дистанционный термометр. Для постоянного охлаждения Кустодиола мы применяем специальные стерильные

хладагенты, которые располагаются рядом с почечным трансплантатом, не касаясь его и не смешиваясь с консервантом, и обкладываем льдом оксигенатор, как элемент контура с наибольшей площадью соприкосновения с раствором. Эти мероприятия позволяют на протяжении всего времени перфузии поддерживать температуру трансплантата в диапазоне 4–8 °С.

Добавление кислорода в перфузирующий раствор – самая важная часть протокола. Кислород хорошо растворяется в Кустодиоле – нам удалось добиться среднего парциального давления кислорода в перфузате на уровне 500 мм рт. ст. при скорости подачи 4 литра в минуту.

Для оценки эффективности проводимой перфузии в сохранении митохондрий клеток мы проводили электронную микроскопию нефробиоптатов до начала и после окончания машинной холодовой оксигенированной перфузии. Во всех случаях после завершения машинной холодовой перфузии в митохондриях клеток почечного клубочка, дистального и проксимального фрагментов нефрона определялись сохранные митохондрии с кристами.

Таким образом, разработанная методика позволяет поддерживать энергетический баланс клеток на протяжении длительного времени и профилактировать разрушение митохондрий, что неминуемо происходит в процессе статической холодовой консервации.

Выявленные морфологические преимущества машинной холодовой оксигенированной перфузии коррелируют и с клиническими проявлениями. Из 10 пациентов, кому выполнена пересадка почки от посмертного донора с расширенными критериями с применением используемой перфузии, отсроченная функция трансплантата наблюдалась у 1 пациента (10%), что достоверно ниже по сравнению с группой I (p = 0,035). Именно в этом случае в процессе перфузии наблюдался рост индекса сосудистого сопротивления с 0,43 до 0,45, в остальных случаях индекс снижался в среднем на $0,07 \pm 0,04$ (0,02–0,13). Это говорит о том, что данный параметр может рассматриваться как предиктор развития отсроченной функции почечного трансплантата.

Первый опыт применения собственного протокола машинной холодовой оксигенированной перфузии почечного трансплантата от донора с расширенными критериями показал его безопасность и эффективность. Дальнейшие исследования позволят уточнить оптимальные параметры перфузии, выявить предикторы отсроченной функции органа и первично нефункционирующих трансплантатов. Дальнейшее снижение частоты отсроченной функции возможно за счет внедрения транспортных систем для оксигенированной холодовой перфузии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оригинальная методика Боткинской больницы по оксигенированной холодной перфузии почечного трансплантата безопасна. Ее проведение ассоциируется с низким риском развития отсроченной функции почечного трансплантата от доноров с расширенными критериями. Дальнейшие исследования позволят расширить показания к применению данной методики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lee HS, Kang M, Kim B, Park Y. Outcomes of kidney transplantation over a 16-year period in Korea: An analysis of the National Health Information Database. *Plos one*. 2021; 16 (2): e0247449.
2. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году. IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (2): 6–26. Gauthier SV, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu. IX soobshchenie registra Rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017; 19 (2): 6–26.
3. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 8–34. Gauthier SV, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2019 godu. XII soobshchenie registra Rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020; 22 (2): 8–34.
4. Wang Z, Durai P, Tiong HY. Expanded criteria donors in deceased donor kidney transplantation – An Asian perspective. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*. 2020; 36 (2): 89.
5. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation*. 2013; 95 (2): 267–274.
6. Saat TC, van den Akker EK, IJzermans JN, Dor FJ, de Bruin RW. Improving the outcome of kidney transplantation by ameliorating renal ischemia reperfusion injury: lost in translation? *Journal of translational medicine*. 2016; 14 (1): 1–9.
7. Kaminski J, Delpech PO, Kaaki-Hosni S, Promeyrat X, Hauet T, Hannaert P. Oxygen consumption by warm ischemia-injured porcine kidneys in hypothermic static and machine preservation. *Journal of Surgical Research*. 2019; 242: 78–86.
8. Cannon RM, Franklin GA. Machine perfusion for improving outcomes following renal transplant: current perspectives. *Transplant Research and Risk Management*. 2016; 8: 1–7.

*Статья поступила в редакцию 15.10.2021 г.
The article was submitted to the journal on 15.10.2021*