

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Том VIII
2016 год

Под редакцией С.В. Готье

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

Общероссийская общественная организация трансплантологов
«Российское трансплантологическое общество»

Трансплантология: итоги и перспективы Том VIII 2016 год

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

Москва
2017

УДК 616-089.819.843
ББК 52.5
T65

T65 **Трансплантология: итоги и перспективы. Том VIII. 2016 год /**
Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»,
2017. – 368 с.: ил.

ISBN 978-5-94789-783-8

Рецензенты:

Ревишвили Амиран Шотаевич – академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
директор Института хирургии имени А.В. Вишневского
Багненко Сергей Федорович – академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
ректор Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета имени И.П. Павлова

VIII том ежегодного издания содержит научные статьи, документы и материалы, отражающие результаты исследований в области трансплантологии и искусственных органов в нашей стране по итогам 2016 года. Книга включает обзоры VIII Всероссийского съезда трансплантологов, посвященного 100-летию В.П. Демикова, и VII Шумаковских чтений, приуроченных к 50-летию разработки проблемы искусственного сердца и вспомогательного кровообращения; очередное сообщение регистра Российского трансплантологического общества, аналитический обзор результатов научных исследований, а также статьи по материалам диссертаций, защищенных в минувшем году по специальности «трансплантология и искусственные органы», и библиографию публикаций российских авторов в зарубежных изданиях.

ББК 52.5

Техническая редакция:

Е.В. Яновская, О.Н. Щетинина

ISBN 978-5-94789-783-8

© С.В. Готье, 2017

© Макет ООО «Издательство «Триада», 2017

Научный редактор

Готье Сергей Владимирович

*Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр трансплантологии и искусственных органов имени
академика В.И. Шумакова» Минздрава России,
заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных
органов лечебного факультета ФGAOY BO «Первый
Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),
главный специалист трансплантолог Минздрава России,
председатель Общероссийской общественной организации
трансплантологов «Российское трансплантологическое
общество»*

Авторы

Артюхина Людмила Юрьевна

Кандидат медицинских наук, заведующая 1-м нефрологическим отделением ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы

Бардовский Игорь Александрович

Кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения пересадки органов Самарского центра трансплантации органов и тканей Клиник Самарского государственного медицинского университета, ассистент кафедры ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Готье Сергей Владимирович

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Джанбеков Тимур Айдарбекович

Кандидат медицинских наук, врач – детский хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Жилкин Илья Владимирович

Кандидат медицинских наук, врач-педиатр консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Закирьянов Артур Русланович

Кандидат медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Иванова Екатерина Сергеевна

Кандидат медицинских наук, врач-нефролог 1-го нефрологического отделения ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы

Климушева Наталия Федоровна

Доктор медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ГБУЗ «СОКБ № 1»), доцент кафедры клинической психологии и психофизиологии Уральского федерального университета имени первого президента России Б.Н. Ельцина

Колсанов Александр Владимирович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий, директор Института инновационного развития ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Минина Марина Геннадьевна

Доктор медицинских наук, руководитель Московского координационного центра органного донорства Департамента здравоохранения Москвы

Мещерин Сергей Сергеевич

Кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Муминов Илхомходжа Ибрагимович

Кандидат медицинских наук, врач-терапевт консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Никитина Марина Владимировна

Ведущий специалист по патентной и изобретательской работе отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Резник Олег Николаевич

Доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Саитгареев Ринат Шакирьянович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кардиохирургическим отделением № 1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Севастьянов Виктор Иванович

Доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Стаханова Екатерина Анатольевна

Кандидат биологических наук, заведующая отделом координации и мониторинга научных программ ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Столяревич Екатерина Сергеевна

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нефрологических проблем трансплантированной почки ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Хомяков Сергей Михайлович

Кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией стратегии, заведующий кафедрой биомедицинского права лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий лабораторией стратегии и мониторинга развития трансплантологической помощи ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Цирульникова Ольга Мартеновна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Шевченко Алексей Олегович

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Центра лечения критической сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Шевченко Ольга Павловна

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом регуляторных механизмов в трансплантологии с лабораторией клинической и экспериментальной биохимии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Яблонский Павел Петрович

Кандидат медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2»

Яшин Сергей Михайлович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	10
I. 100-ЛЕТИЕ В.П. ДЕМИХОВА И ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ XXI ВЕКА (VIII Всероссийский съезд трансплантологов) Шевченко О.П., Цирульникова О.М.	13
II. ЕДИНСТВО ТРАДИЦИЙ И ИННОВАЦИЙ: 50 ЛЕТ РАЗРАБОТКИ ПРОБЛЕМЫ ИСКУССТВЕННОГО СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (VII Шумаковские чтения) Шевченко О.П., Цирульникова О.М.	23
III. ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2016 ГОДУ (IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества) Готье С.В., Хомяков С.М.	33
IV. КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ В ФНЦИО ИМ. АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА МИНЗДРАВА РОССИИ В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК ЗА 2016 г. Шевченко О.П., Стаханова Е.А.	67
V. ИННОВАЦИИ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, ОХРАНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ОБЪЕКТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ Никитина М.В., Шевченко О.П.	77
VI. КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ, ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ, РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА – ТРИ ИСТОЧНИКА И ТРИ СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ ОДНОЙ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ (К 30-летию научной специальности и диссертационного совета при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова») Готье С.В.	85

VII. ПЕРЕЧЕНЬ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 14.01.24. – «трансплантология и искусственные органы» с указанием диссертационных работ, защищенных в 2016 г.....	91
VIII. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ», ЗАЩИЩЕННЫХ В 2016 г. в диссертационном совете Д 208.055.01 при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России	99
Материалы диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук	101
Трансплантация солидных органов: пути оптимизации и повышения эффективности <i>Климушева Н.Ф., Готье С.В.</i>	<i>102</i>
Разработка и внедрение в практику здравоохранения инновационной модели донорства органов <i>Минина М.Г., Готье С.В.</i>	<i>138</i>
Материалы диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук	185
Подходы к лечению позднего острого и активного хронического отторжения почечного трансплантата <i>Артюхина Л.Ю., Столяревич Е.С.</i>	<i>186</i>
Оптимизация лечения больных с длительной анурией при трансплантации почки <i>Бардовский И.А., Колсанов А.В.</i>	<i>203</i>
Использование «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени у детей с низкой массой тела <i>Джанбеков Т.А., Готье С.В.</i>	<i>225</i>
Профилактика цитомегаловирусной инфекции у детей при трансплантации печени <i>Жилкин И.В., Цирульников О.М.</i>	<i>249</i>
Трансплантация сердца после ранее выполненных операций в условиях искусственного кровообращения <i>Закирьянов А.Р., Саитгареев Р.Ш.</i>	<i>268</i>

Значение анти-HLA антител в диагностике позднего острого и хронического отторжения трансплантата почки <i>Иванова Е.К., Столяревич Е.С.</i>	286
---	-----

Эффективность мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при коррекции морфофункциональных нарушений в поврежденной почке (экспериментальное исследование) <i>Мещерин С.С., Севастьянов В.И.</i>	304
---	-----

Клиническая эффективность и безопасность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов трансплантированного сердца <i>Муминов И.И., Шевченко А.О.</i>	324
---	-----

Децеллюляризированные матрицы митрального клапана и направленная регенерация тканей в биологической модели <i>Яблонский П.П., Резник О.Н., Яшин С.М.</i>	344
--	-----

IX. УКАЗАТЕЛЬ РАБОТ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ В 2016 г.	363
---	------------

Глубокоуважаемые коллеги!

Вашему вниманию представлен восьмой том ежегодного издания «Трансплантология: итоги и перспективы». Основное содержание книги составляют результаты клинической деятельности и научных исследований в области трансплантологии и искусственных органов в нашей стране за 2016 год.

Прошедший год был посвящен 100-летию Владимира Петровича Демихова – ученого-экспериментатора, во многом предвосхитившего развитие современной трансплантологии и заложившего основы этой удивительной и уникальной области медицины и биомедицинской науки. В.П. Демихову был посвящен и прошедший VIII Всероссийский съезд трансплантологов, очерком о котором открывается наша книга. Другое значимое, имеющее научный и общественный резонанс событие прошедшего года – VII Шумаковские чтения, посвященные 50-летию разработки проблемы искусственного сердца и вспомогательного кровообращения, – также нашло отражение на страницах настоящего издания.

IX Сообщение регистра Российского трансплантологического общества, помещенное в книге, содержит полные сведения о состоянии клинической трансплантологии в Российской Федерации, а сопоставление содержащейся в нем информации с данными предшествующих регистров, опубликованными в предыдущих томах, позволяет проследить динамику и тенденции развития.

Традиционно результаты научных исследований представлены по материалам кратких аналитических обзоров по научным темам, выполняемым в соответствии с Госзаданием Минздрава России. Кроме того, отдельное место в книге мы отвели объектам интеллектуальной собственности в области трансплантологии и искусственных органов, желая, с одной стороны, еще раз подчеркнуть инновационный характер нашей специальности, с другой – отдавая дань авторам и разработчикам, чьи усилия были оценены по достоинству и чьи патенты отмечены тремя золотыми медалями на XIX Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед-2016».

Статья, посвященная 30-летию научной специальности и 30-летию диссертационного совета при Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, явилась прекрасным поводом, чтобы осмыслить эволюцию и сформулировать особенности такой многогранной и мультидисциплинарной специальности, как «трансплантология и искусственные органы». Материалы авторе-

фератов диссертаций, защищенных в 2016 году, убедительно демонстрируют спектр актуальных научных исследований на этом поле.

Нетрудно заметить, что большая часть вклада и в клиническую, и в научную составляющую отечественной трансплантологии связана с деятельностью Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России (до июля 2017 года – Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова). В 2016 году наше учреждение вошло в число двадцати национальных исследовательских центров лидерства, определенных на основании оценки результативности деятельности научных организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, и получило статус Национального медицинского исследовательского центра. И для меня, как руководителя, и для всего коллектива нашего учреждения очевидно, что новый статус предполагает и новые амбициозные задачи, решение которых потребует ответственного и заинтересованного участия, профессионального опыта и душевного труда. Хочется пожелать всем нам успехов на этом непростом, но таком важном пути.

Главный специалист трансплантолог Минздрава России,
директор Национального медицинского исследовательского
центра трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова Минздрава России
академик РАН
С.В. Готье



**I. 100-ЛЕТИЕ В.П. ДЕМИХОВА
И ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ XXI ВЕКА
(VIII Всероссийский съезд
трансплантологов)**

100-ЛЕТИЕ В.П. ДЕМИХОВА И ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ XXI ВЕКА (VIII Всероссийский съезд трансплантологов)

Шевченко О.П., Цирульникова О.М.



Обложка программы

27–29 июня 2016 года в Москве состоялся VIII Всероссийский съезд трансплантологов (в соответствии с Планом научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2016 год, утвержденным приказом Минздрава России № 275 от 29 апреля 2016 г.). В мероприятии приняли участие ведущие ученые, врачи, представители высших органов государственной власти, организаторы здравоохранения, главные внештатные специалисты-трансплантологи из большинства регионов России, ведущие российские и зарубежные специалисты в области клинической и экспериментальной трансплантологии, представители общественности, профессиональных медицинских обществ и ассоциаций, индустрии медицинской техники и фармакологических препаратов – всего более 500 человек.

VIII Всероссийский съезд трансплантологов был посвящен 100-летию юбилею В.П. Демихова – всемирно известного ученого, первопроходца мировой трансплантологии. По инициативе Российского трансплантологического общества 2016 год был объявлен годом Демихова. Инициатива нашла отклик и была поддержана профессиональным сообществом: в столице и регионах были организованы и прошли с успехом конференции, лекции, посвященные памяти этого уникального ученого-экспериментатора, во многом опередившего свое время и предвосхитившего развитие целого ряда направлений в современной клинической трансплантологии.



Министр здравоохранения В.И. Скворцова в сопровождении директора ФНЦТИО С.В. Готье на церемонии открытия памятника В.П. Демихову

Министр здравоохранения Российской Федерации Вероника Игоревна Скворцова и председатель Российского трансплантологического общества, главный специалист-трансплантолог Минздрава России, директор Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова академик РАН Сергей Владимирович Готье при участии дочери В.П. Демихова профессора Ольги Владимировны Демиховой в присутствии гостей и участников съезда торжественно открыли памятник Владимиру Петровичу Демихову в новом здании Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова. 100-летию В.П. Демихова была посвящена лекция С.П. Глянцева «Несгибаемый, неуемный Владимир Демихов».

На церемонии открытия съезда с приветствием выступила министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова.



Выступление министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой на торжественном открытии памятника В.П. Демихову. Справа на фото профессор Ольга Владимировна Демихова, дочь В.П. Демихова, и академик РАН С.В. Готье



С приветствием к участникам съезда выступила министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова



*Выступление директора ФНЦТИО С.В. Готье
на церемонии открытия съезда*



*Академик С.В. Готье выступил с докладом
«Трансплантация органов в XXI веке: преодоление барьеров»*



Выступление президента Национальной медицинской палаты Л.М. Рошаля

Академик С.В. Готье выступил с докладом «Трансплантация органов в XXI веке: преодоление барьеров».

Были зачитаны приветствия председателя Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации В.И. Матвиенко, председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике Федерального Собрания Российской Федерации В.В. Рязанского, председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья С.И. Фургала, руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Минздрава России М.А. Мурашко.



Выступление первого заместителя председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья Н.Ф. Герасименко

К открытию съезда была приурочена ставшая традиционной общественной акция – вручение почетного знака «Дарящему часть себя» за гуманизм и самопожертвование пациентам, ставшим родственными донорами почки и части печени для спасения жизни своих родных.



Награждение родственников доноров почки и части печени почетным знаком «Дарящему часть себя»

Председатель Межрегиональной общественной организации нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА» Людмила Михайловна Кондрашова представила проект «Трансплантация? Я – за!». Целью проекта является формирование положительного отношения общества к органному донорству и трансплантации.

В рамках съезда прошел 3-й Российский образовательный форум, посвященный 30-летию научной специальности «трансплантология и искусственные органы» и 30-летию диссертационного совета при Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова. В докладе «Клиническая трансплантология, искусственные органы, регенеративная медицина – три источника и три составные части одной научной специальности» академик С.В. Готье представил историю становления и развития научной специальности «трансплантология и искусственные органы», отдал дань памяти и благодарности академику В.И. Шумакову, стоявшему у истоков этого ставшего столь плодотворным начинания. Прозвучали имена всех членов диссертационного совета, которые в разные годы работали в его составе и которых теперь нет среди нас. В цифрах и фактах были представлены результаты деятельности диссертационного совета: за 30 лет выросла целая плеяда ученых, была создана отечественная школа кадров высшей квалификации, докторов и кандидатов наук, имеющих научную специальность «трансплантология и искусственные органы». Диссертационный совет продолжает активно работать, в нем ежегодно защищается не менее 10 диссертаций по этой специальности. Особо было отмечено, что трансплантология – одно из наиболее инновационных и динамично развивающихся направлений медицины и биомедицинской науки. Все большее значение приобретают проблемы регенеративной медицины, без которых немыслимо развитие трансплантологии как науки и достижения которой уже сейчас буквально ворвались в клиническую практику. Без преувеличения можно сказать, что клиническая трансплантология, искусственные органы и регенеративная медицина – это неотъемлемые составляющие, это части единого целого, которые в совокупности и представляют научную специальность «трансплантология и искусственные органы».

Заместитель главного редактора журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» профессор О.П. Шевченко рассказала о деятельности, направленной на интеграцию издания в мировое научное пространство. Наиболее значимым подтверждением эффективности этой деятельности явилось включение «Вестника» в библиографическую и реферативную базу данных Scopus и размещение на платформе Web of Science – Russian Science Citation Index и Emerging Science Citation Index.

Президент Российского кардиологического общества академик РАН Е.В. Шляхто проинформировал участников форума о новых направлениях и формах работы в области непрерывного медицинского образования, в частности, о профессиональной общественной аккредитации образовательных программ.

Впервые в программу съезда трансплантологов были включены учебные мероприятия Национальной школы трансплантологии. Участники получили свидетельства государственного образца, подтверждающие по-

лучение 18 зачетных единиц в рамках системы непрерывного медицинского образования.

В рамках съезда были проведены всероссийская конференция, VI Шумаковские чтения «Трансплантация сердца: от постижения проблем – к достижению результата», лекции, «круглый стол», посвященный нормативно-правовому регулированию отношений в сфере донорства и трансплантации органов, VI Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена», конференции по регенеративной медицине и перфузионным технологиям.

Насыщенная программа съезда включала 70 научных докладов и выступлений, представленных ведущими российскими и зарубежными учеными и клиницистами, организаторами здравоохранения, в которых были затронуты вопросы, касающиеся нормативно-правового регулирования, медицинских, этических, организационных аспектов оказания трансплантологической помощи и донорства органов в Российской Федерации. Участники съезда обсудили современные научные и научно-практические проблемы, среди которых использование передовых биомедицинских технологий, достижения регенеративной медицины, клеточные технологии, создание систем вспомогательного кровообращения и искусственных органов.

С лекцией «Развитие донорства органов» на съезде выступил президент Фонда Института донорства и трансплантации Martí Manyalich MD, PhD, associate professor (Барселона, Испания).



Выступление президента Фонда Института донорства и трансплантации в Испании Martí Manyalich



*Выступление президента Испанского общества трансплантации
Valentin Cuervas-Mons*

С лекцией «Трансплантация органов в Испании: организация, деятельность и результаты» выступил Valentin Cuervas-Mons, professor, MD, президент Испанского общества трансплантации (Мадрид, Испания).

Все доклады, представленные на съезде, продемонстрировали высокую научную подготовленность участников. Участники съезда выразили уверенность, что продуктивный обмен опытом, новыми научными достижениями и идеями будет способствовать развитию трансплантологии и регенеративной медицины, увеличению объема и повышению качества оказания трансплантологической помощи населению Российской Федерации.

Материалы съезда опубликованы в специальном Приложении к журналу «Вестник трансплантологии и искусственных органов». В него включены более 200 тезисов докладов и выступлений, присланных из регионов Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья.

**II. ЕДИНСТВО ТРАДИЦИЙ
И ИННОВАЦИЙ:
50 ЛЕТ РАЗРАБОТКИ ПРОБЛЕМЫ
ИСКУССТВЕННОГО СЕРДЦА
И ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ
(VII Шумаковские чтения)**

ЕДИНСТВО ТРАДИЦИЙ И ИННОВАЦИЙ: 50 ЛЕТ РАЗРАБОТКИ ПРОБЛЕМЫ ИСКУССТВЕННОГО СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Шевченко О.П., Цирульникова О.М.

Одним из приоритетных направлений научных исследований и разработок в области трансплантологии и искусственных органов является создание и совершенствование систем вспомогательного кровообращения. Начало развитию этого направления в нашей стране было положено организацией Лаборатории искусственного сердца и вспомогательного кровообращения.

9 ноября 2016 года в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова состоялись VII Шумаковские чтения «Системы вспомогательного кровообращения: воплощение идеи», посвященные 85-летию академика В.И. Шумакова и 50-летию создания первой в России Лаборатории искусственного сердца и вспомогательного кровообращения.



*9 ноября 2016 года в Федеральном научном центре
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова состоялись VII Шумаковские чтения
«Системы вспомогательного кровообращения: воплощение идеи»*

Торжественную церемонию, посвященную памяти академика В.И. Шумакова, открыл директор Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов академик С.В. Готье. К памятнику академику В.И. Шумакову в сквере перед зданием Центра, который носит имя этого великого человека, были возложены цветы.



*Торжественная церемония
перед зданием ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова*

От имени Российской академии наук с приветственной речью выступил академик В.А. Ткачук, подчеркнувший величие личности и значимость трудов В.И. Шумакова для отечественной и мировой науки.

В юбилейных торжествах приняли участие академик РАН Б.Г. Алесян, академик РАН А.М. Караськов, академик РАН М.Ш. Хубутия, академик РАН В.И. Чиссов, сотрудники ведущих российских учреждений здравоохранения, науки и техники, работающих по проблемам искусственного сердца и вспомогательного кровообращения; весь коллектив Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова.



*Выступление директора ФНЦТИО
им. академика В.И. Шумакова
академика РАН С.В. Готье
на торжественной церемонии,
посвященной 85-летию академика
В.И. Шумакова*



*От имени
Российской академии наук
с приветственной речью
выступил академик
В.А. Ткачук*



Обложка программы VII Шумаковских чтений



Академик С.В. Готье открывает VII Шумаковские чтения

Во вступительном слове на открытии конференции «Системы вспомогательного кровообращения: воплощение идеи» директор ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова академик РАН Сергей Владимирович Готье рассказал об истории создания первой в России Лаборатории искусственного сердца и вспомогательного кровообращения, а также о последних достижениях и основных направлениях научных исследований в этой инновационной области.

В апреле 1966 г. в НИИ клинической и экспериментальной хирургии МЗ СССР приказом директора Института академика Б.В. Петровского была организована Лаборатория искусственного сердца и вспомогательного кровообращения, которую возглавил 35-летний профессор В.И. Шумаков. В последующие годы лаборатория базировалась в Институте сердечно-сосудистой хирургии (директор – академик В.И. Бураковский) в 29-м экспериментальном корпусе, где проходили первые эксперименты на телах по имплантации искусственных желудочков сердца; с 1969 г. – в здании Всесоюзного научно-исследовательского института клинической и экспериментальной хирургии, где продолжались разработка и экспериментальная апробация искусственного желудочка сердца и искусственного сердца. После образования НИИ трансплантологии и искусственных органов лаборатория стала его неотъемлемой частью.



Вступительное слово академика РАН С.В. Готье

Уровень работ по разработке искусственного сердца и вспомогательного кровообращения, проводимых в СССР, соответствовал мировому уровню, что послужило основанием для заключения в 1972 г. межправительственного советско-американского соглашения в области создания искусственного сердца. Программа предусматривала обмен достижениями в этой области. За годы сотрудничества были проведены многочисленные двусторонние консультации по стандартизации исследований, созданию биосовместимых материалов, проводился обмен искусственными сердцами.

В период 2009–2012 гг. в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова совместно с рядом предприятий был разработан первый отечественный имплантируемый осевой насос, который успешно прошел доклинические испытания. В мае 2012 г. отечественная система вспомогательного кровообращения на основе осевого насоса впервые имплантирована пациенту с тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточностью, и через 9 месяцев пациенту успешно было трансплантировано донорское сердце. На сегодняшний день проведено более 25 операций по имплантации осевого насоса в клиниках Москвы, Новосибирска, Санкт-Петербурга, Омска.

Академик С.В. Готье вручил диплом и мантию почетного профессора ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова заведующему лабораторией биотехнических систем профессору Г.П. Иткину, с 1969 года начавшему свою работу в Лаборатории и посвятившему 50 лет творческой деятельности разработке проблем механической поддержки кровообращения.



Председатель ученого совета ФНЦТИО академик С.В. Готье вручил диплом и мантию почетного профессора ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова Георгию Пинкусовичу Иткину

В актовой речи «Создание искусственного сердца и систем вспомогательного кровообращения: 50 лет истории» был затронут ряд направлений фундаментальных и прикладных исследований, проводимых под руководством профессора Г.П. Иткина в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова. Были показаны масштабность, инновационный характер и практическая значимость разработок в области создания систем вспомогательного кровообращения.



Актовая речь почетного профессора ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова Г.П. Иткина «Создание искусственного сердца и систем вспомогательного кровообращения: 50 лет истории»

Почетный профессор ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова Г.П. Иткин в своем выступлении отметил, что искусственные органы, которые могут заменить частично или полностью, временно или постоянно утраченные функции органов человека, получили наиболее интенсивное развитие в последние десятилетия и становятся важным разделом современной медицины. Успешному созданию искусственных органов способствуют современные достижения в соответствующих областях математики, механики, электроники, химии полимеров и биологии. Полученные достижения в области создания искусственных органов реализуются в конкретных конструкциях, способных имитировать функции природных прототипов.

Необходимость создания искусственных органов обусловлена, во-первых, расширяющимися возможностями интенсивной терапии, и во-вторых, тем, что один из наиболее эффективных методов замены функции утраченных жизненно важных органов человека – трансплантация – из-за дефицита донорских органов не может полностью решить эту проблему.

В работе «круглого стола» на тему: «Системы вспомогательного кровообращения: воплощение идеи» обсуждались актуальные проблемы разработки и клинического применения систем вспомогательного кровообращения ведущими учеными российских учреждений здравоохранения, науки и техники. Особый интерес вызвали сообщения:

«Механическая поддержка кровообращения в лечении критической сердечной недостаточности» (Попцов В.Н., ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России);

«Отечественная система механической поддержки кровообращения АВК-Н. Особенности имплантации» (Захаревич В.М., ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России);

«Разработка нового отечественного дискового насоса для механической поддержки кровообращения» (Чернявский А.М., ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России);

«Неклинические вопросы применения вспомогательного кровообращения» (Боканов А.Ю., ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России);

«Роль экстракорпоральных перфузионных систем в трансплантации органов» (Резник О.Н., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова» Минздрава России);

«Экстракорпоральная поддержка жизни» (Барбухатти К.О., ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России).

Руководители предприятий, участвующих в создании и производстве отечественных систем вспомогательного кровообращения, А.М. Невзоров («Дона-М») и И.А. Филатов («Биософт-М»), представили новейшие разработки в этой области.

VII Шумаковские чтения явились яркой демонстрацией единства традиций и инноваций, позволяющего эффективно развивать и внедрять в отечественное здравоохранение современные передовые технологии, направленные на лечение наиболее тяжелых заболеваний и сохранение здоровья нации.

**III. ДОНОРСТВО
И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
В 2016 ГОДУ
(IX сообщение регистра
Российского
трансплантологического
общества)**

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2016 году (IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества)

Готье С.В., Хомяков С.М.

Мониторинг состояния и развития донорства и трансплантации органов в России в форме регистра проводится под эгидой Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2016 гг. [1–7].

Данные регистра входят в следующие международные регистры: International Registry of Organ Donation and Transplantation (IRODaT); Registry of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA – EDTA Registry; Registries of the International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT Registries.

Рабочая группа выражает благодарность всем постоянным и новым участникам регистра, предоставившим данные (табл. 1).

Таблица 1

Участники регистра Российского трансплантологического общества

Милосердов И.А., Монахов А.Р., Попцов В.Н., Мещерин С.С., Головинский С.В.	ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва
Арзуманов С.В.	ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России, НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина, Москва
Валов А.Л.	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва
Каабак М.М., Филин А.В.	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского», Москва
Восканян С.Э., Губарев К.К.	ФГБУ «ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, Москва

Продолжение табл. 1

Шаталов К.В.	ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва
Бирюкова Л.С., Нестеренко И.В.	ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва
Пинчук А.В., Виноградов В.Л.	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва
Минина М.Г.	ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ, Москва (Московский координационный центр органного донорства)
Бельских Л.В.	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Шаршаткин А.В.	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Московская область
Солошенко А.В.	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород
Платонов В.С.	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж
Медведев В.Л.	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар
Перлин Д.В., Сапожников А.Д.	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский
Кострыкин М.Ю.	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону
Жеребцов Ф.К.	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург
Николаев Г.В.	ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Ананьев А.Н.	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Логинов И.В.	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург
Гринев К.М., Ищук О.И.	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург
Петров В.С.	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО
Чернявский А.М.	ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

Окончание табл. 1

Быков А.Ю.	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск
	ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово
Сальмайер А.А., Шашнев В.А.	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово
	МБУЗ «Городская клиническая больница им. М.А. Подгорбунского», Кемерово
Ежикеев С.А.	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск
Магнус А.Э.	ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, Омск
Терещенко В.Ю.	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», Омск
Григоров Е.В.	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул
Кучкаров М.Ф.	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск
Евдокимов Д.П.	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск
Климушева Н.Ф., Серебряков И.Ю.	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург
Барышников А.А.	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск
Яремин Б.И., Губанов Е.С.	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара
Россоловский А.Н.	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов
Блувштейн Г.А., Петрова Н.Ю.	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов
Загайнов В.Е., Васенин С.А.	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород
Галеев Ш.Р.	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань
Нуриахметов Р.Р.	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа
	ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа
	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа
Селютин А.А.	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург

Сбор данных для регистра осуществлялся путем анкетирования всех центров трансплантации в РФ. Сравнительный анализ полученных данных проведен в динамике лет, между отдельными регионами, центрами трансплантации и данными международных регистров.

Центры трансплантации и листы ожидания

На 31 декабря 2016 года в РФ функционировали 45 центров трансплантации органов, из которых трансплантация почки осуществлялась в 35, трансплантация печени – в 22, трансплантация сердца – в 11, трансплантация поджелудочной железы – в 4, трансплантация легких – в 2.

Из 45 центров трансплантации 19 – учреждения федерального подчинения, в том числе 11 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации (из них 3 государственных медицинских университета), 2 учреждения Федерального агентства научных организаций, 5 учреждений Федерального медико-биологического агентства, 1 учреждение Министерства обороны Российской Федерации; 26 – учреждения подчинения субъектов РФ.

В табл. 2 представлены данные по географии центров трансплантации и листам ожидания.

Действующие в РФ центры трансплантации (45) расположены в 24 субъектах РФ с общим населением 85,8 млн человек, из них в Москве и Московской области работает 10 центров, в Санкт-Петербурге и Ленинградской области – 5 центров.

61 субъект РФ с населением 60,7 млн человек не имеет на своей территории работающих центров трансплантации, несмотря на существующую потребность в трансплантации органов (это прежде всего пациенты на диализе) и неиспользованный ресурс донорских органов [8].

В листе ожидания трансплантации почки в течение 2016 г. в РФ состояло 4818 потенциальных реципиентов, то есть 13,8% от общего числа пациентов, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом (35 000 – по данным Российского диализного общества). Из них 1372 были включены в лист ожидания в 2016 г. впервые. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации почки состоял 1631 потенциальный реципиент (33,8% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации почки в РФ в 2016 г. составил 1,6% (77 пациентов).

В листе ожидания трансплантации печени в течение 2016 г. состояло 1260 потенциальных реципиентов, из них 573 были включены в лист ожидания впервые в 2016 году. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации печени состояло 382 потенциальных реципиента (30,3% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации печени в РФ в 2016 г. составил 6,7% (85 пациентов).

Центры трансплантации на территории РФ, листы ожидания.

Федеральный округ, регион, численность населения в 2016 г. (млн чел.)* Вид трансплантации	Российская Федерация			ЦФО			ЮФО			СЗФО	СФО						УФО		ПФО						ДФО
				Москва и Московская область	Белгородская область	Воронежская область	Краснодарский край	Волгодонская область	Ростовская область		Санкт-Петербург и Ленинградская область	Новосибирская область	Кемеровская область	Иркутская область	Омская область	Алтайский край	Красноярский край	Свердловская область	Челябинская область	Самарская область	Саратовская область	Нижегородская область	Республика Татарстан	Республика Башкортостан	
	146,5	12,3	1,6	2,3	5,5	2,6	4,2	5,2	2,8	2,7	2,4	2,0	2,4	2,9	4,3	3,5	3,2	2,5	3,3	3,9	4,1	2,0	1,0		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
ПОЧКА																									
Число центров трансплантации	35	9	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1		
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2016 г.	1372	443	8	25	82	25	22	37	52	68	13	8	28	45	183	18	35	33	100	25	36	60	26		
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2016 г.	4818	1631	46	127	264	96	59	226	104	120	39	93	93	82	392	145	237	132	395	214	176	96	51		

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Количество пациентов в ЛО на 31.12.16 г.	3606	1222	38	105	226	75	41	128	60	81	31	39	79	56	186	142	186	62	373	173	195	70	38
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2016 г.	77	30	0	5	5	1	1	0	0	0	0	7	2	2	0	0	1	7	0	7	5	2	2
ПЕЧЕНЬ																							
Число центров трансплантации	21	5	1	0	2	0	1	3	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2016 г.	573	215	4	0	26	0	39	67	60	28	0	2	14	2	64	3	0	0	28	0	17	0	4
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2016 г.	1260	382	64	0	63	0	49	167	93	48	2	11	14	2	132	27	0	0	133	0	69	0	4
Количество пациентов в ЛО на 31.12.16 г.	899	215	55	0	46	0	34	130	36	46	2	11	13	0	81	26	0	0	120	0	80	0	4
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2016 г.	85	30	2	0	0	0	6	9	2	0	0	2	0	0	20	1	0	0	4	0	8	0	1
СЕРДЦЕ																							
Число центров трансплантации	11	3	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2016 г.	342	211	3	0	16	0	7	24	7	5	0	0	0	13	35	2	7	0	0	0	12	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2016 г.	497	280	12	0	31	0	7	36	42	28	0	0	0	13	14	2	7	0	0	0	25	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.16 г.	275	110	9	0	12	0	7	13	28	21	0	0	0	12	35	2	7	0	0	0	19	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2016 г.	37	10	0	0	2	0	0	4	3	2	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	2	0	0
ПОДЖЕЛУДочНАЯ ЖЕЛЕЗА																							
Число центров трансплантации	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2016 г.	72	14	0	0	3	0	4	0	0	0	0	0	8	0	0	0	2	0	34	0	0	7	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2016 г.	145	76	0	0	14	0	4	0	0	0	0	0	8	0	0	0	2	0	34	0	0	7	0

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Количество пациентов в ЛО на 31.12.16 г.	137	70	0	0	14	0	4	0	0	0	0	0	8	0	0	0	2	0	33	0	0	6	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2016 г.	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ЛЕГКИЕ																							
Число центров трансплантации	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2016 г.	21	18	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2016 г.	66	54	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.16 г.	45	33	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2016 г.	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. * http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2016.xls.

В листе ожидания трансплантации сердца в течение 2016 г. состояло 497 потенциальных реципиентов, из них 342 были включены в лист ожидания впервые в 2016 году. В Москве в листе ожидания трансплантации сердца состояло 280 потенциальных реципиентов (56,3% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации сердца в России составил 7,4% (37 пациентов).

В 2016 году всего было выполнено 1704 трансплантации органов, или 11,6 на 1 млн населения (в 2015 г. – 1485, или 10,1 на 1 млн населения), табл. 3 и 4.

Таблица 3

**Донорство и трансплантация органов в РФ
в 2016 году**

	Количество (абс.)	Показатель на 1 млн населения*
Донорство органов		
Всего доноров органов	868	5,9
Посмертные доноры	487	3,3
Живые (родственные) доноры	381	2,6
Трансплантация органов		
Всего пересажено органов,	1704	11,6
<i>из них несовершеннолетним</i>	181	1,2
Почка,	1084	7,4
в т. ч. трупная	852	5,8
от живого донора	232	1,6
<i>из них несовершеннолетним</i>	81	0,6
Печень,	378	2,6
в т. ч. трупная	229	1,6
от живого донора	149	1,0
<i>из них несовершеннолетним</i>	96	0,7
Сердце	220	1,5
<i>из них несовершеннолетним</i>	2	0,01
Поджелудочная железа	6	0,0
Легкие	16	0,1
из них несовершеннолетним	2	0,01
Комплекс «сердце–легкие»	0	0,0
Тонкая кишка	0	0,0

Примечание. * Численность населения РФ в 2016 г. – 146,5 млн чел. (http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2016.xls).

Таблица 4

Трансплантационная активность центров РФ в 2016 году

№ пп.	Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Всего	Почка всего	Почка трупная	Почка родственная	Печень всего	Печень трупная	Печень родственная	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Комплекс «сердце-легкие»	Тонкая кишка
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, ЦФО	410	147	94	53	122	51	71	132		9		
2	ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России, НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина, Москва, ЦФО	50	50	31	19								
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, ЦФО	28	28	28									
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского», Москва, ЦФО	62	53	21	32	8		8		1			
5	ФГБУ «ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	64	14	12	2	50	18	32					
6	ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, ЦФО	5							5				
7	ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, ЦФО	17	17	14	3								
8	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва, ЦФО	280	170	165	5	77	65	12	23	3	7		

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
9	ГБУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	41	38	34	4	3	3						
10	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Московская область, ЦФО	23	23	10	13								
11	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	13	8	8		3	3	2					
12	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	8	8	6	2								
13	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	70	38	37	1	15	15	17					
14	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	2				2	1	1					
15	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	20	20	15	5								
16	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	20	14	14		6	4	2					
17	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, Санкт-Петербург, СЗФО	15				15	15						
18	ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, СЗФО	15						15					
19	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, СЗФО	56	54	35	19	2	2						

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
20	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	13	13	13									
21	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	19	19	17	2								
22	ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, СЗФО	1				1	1						
23	ГБУЗ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	9	5	2	3	4	1	3					
24	ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, СФО	9							9				
25	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	69	36	20	16	33	20	13					
26	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	5							5				
27	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	63	63	63									
28	МБУЗ «Городская клиническая больница им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, СФО	2				2	2						
29	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	9	9	6	3								
30	ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, Омск	1				1		1					
31	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», Омск, СФО	9	9	7	2								
32	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, СФО	14	13	7	6	1	1						

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
33	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, СФО	16	16	15	1								
34	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск, СФО	13	10	10		2	2		1				
35	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	43	22	22		14	12	2	7				
36	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	27	26	24	2	1	1						
37	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, ПФО	37	37	37									
38	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, ПФО	7	7		7								
39	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, ПФО	10	10	10									
40	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	39	25	20	5	13	9	4		1			
41	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	19	19	1	18								
42	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	33	30	30		3	3						
43	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	4							4				
44	ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, ПФО	1	1	1									
45	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	33	32	23	9					1			
	ИТОГО в РФ	1704	1084	852	232	378	229	149	220	6	16	0	0

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, в 2016 г. за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», было выполнено 1354 (79,5%) трансплантации органов (в 2015 г. – 1202, 80,9%), рис. 1.

В выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2016 г. участвовали 42 (95,5%) из 44 центров трансплантации (табл. 4).

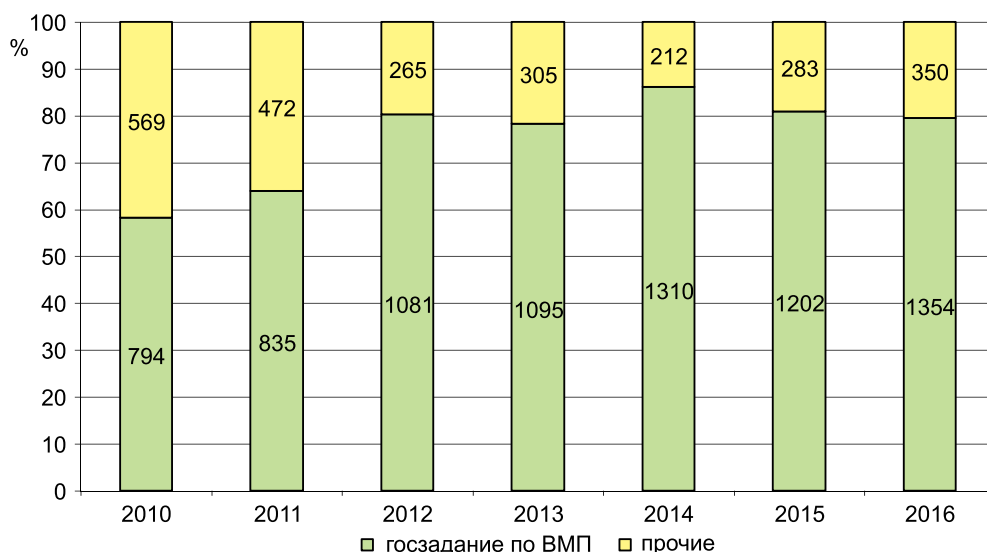


Рис. 1. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2016 гг.

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2016 году составили:

- для трансплантации почки, поджелудочной железы, почки и поджелудочной железы, тонкой кишки, легких – 840,220 тыс. руб.;
- для трансплантации сердца, печени – 1068,590 тыс. руб.;
- для трансплантации комплекса «сердце–легкие» – 1522,110 тыс. руб.

(Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382).

Объем межбюджетных трансфертов из федерального бюджета бюджетам субъектов РФ на финансовое обеспечение медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации, в 2016 году составил 130,900 млн руб. (Распоряжение Правительства РФ

от 9 апреля 2016 г. № 631-р). С учетом общего числа трансплантаций органов в 2016 г. (1704) – 76,8 тыс. руб. в расчете на один донорский орган.

Органное донорство

В 2016 году донорские программы осуществлялись в 24 (из 85) субъектах РФ с населением 85,8 млн человек.

Число медицинских организаций, участвующих в донорских программах (донорские стационары), в 2016 г. составило 172 и широко варьировало по регионам – от 1 до 32. Наибольшее число медицинских организаций, имеющих статус донорских стационаров, функционирует в Московской области (32), в Самарской области (17), в Москве (16), в Санкт-Петербурге, в Кемеровской области и в Республике Башкортостан (по 12).

Число эффективных доноров в 2016 г. составило 487, или 3,3 на 1 млн населения, это на 53 донора больше, чем в 2015 г. (434), табл. 5 и 6. На долю Москвы и Московской области в 2016 г. приходится 45,6% (222) эффективных доноров (в 2015 г. – 42,9%, 186).

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (84,8 млн), составила 5,7 на 1 млн населения. Наиболее высокие показатели донорской активности наблюдались в Москве (14,9), Кемеровской области (12,6), Самарской области (8,1), Ленинградской области (6,7), Санкт-Петербурге (5,6) и Московской области (5,3). Низкий уровень донорской активности в 2016 г. показали Республика Татарстан (0,3), Иркутская область (1,3), Ростовская область (1,7), Алтайский край (1,7), Воронежская область (1,7).

В 2016 г. донорские программы регионов показывали разнонаправленную динамику (табл. 7).

В 10 регионах число эффективных доноров в 2016 г. увеличилось, суммарно на 82. Наиболее существенный рост донорской активности наблюдался в Москве – со 142 (11,5 на 1 млн) до 183 эффективных доноров (14,9 на 1 млн), +41 эффективный донор (+28,9%).

В 9 регионах число эффективных доноров в 2016 г. снизилось, суммарно на 31. Существенное снижение донорской активности наблюдалось в Омской области: –7 доноров, –63,6%; Новосибирской области –5 доноров, –35,7% (табл. 6).

В 2016 году продолжилось расширение практики констатации смерти мозга. Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 432 (в 2015 г. – 361), их доля в общем пуле эффективных доноров увеличилась до 88,7% (в 2015 г. – 83,2%), рис. 2.

18 донорских программ работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга» (100%), и лишь одна донорская программа работала только с донорами с диагнозом биологической смерти (Иркутская область).

Таблица 5

Донорская активность в регионах РФ в 2016 году

№ пп.	Регион	Центр координации органного донорства / центр трансплантации, регион	Население (млн)	Число донорских баз	Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)		В т. ч. с диагнозом «смерть мозга» (абс., %)		В т. ч. мультиорганные доноры (абс., %)		Всего заготовлено и пересажено органов	В т. ч. заготовлено и пересажено почек	Коэффициент «количество органов / количество доноров»	Процент пересаженных почек
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	Москва	Московский координационный центр органного донорства, Москва (ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы)	12,3	16	183	14,9	173	94,5	141	77,0	567	317	3,1	86,6
2	Московская область	ГБУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва	7,3	32	39	5,3	27	69,2	23	59,0	111	72	2,8	92,3
3	Белгородская область	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород	1,6	1	4	2,5	4	100,0	3	75,0	13	8	3,3	100,0
4	Воронежская область	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	2,3	3	4	1,7	4	100,0	2	50,0	10	6	2,5	75,0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
5	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	5,5	1	24	4,4	24	100,0	24	100,0	68	37	2,8	77,1
6	Волгоградская область	ГБУЗ «Волжский областной уро-фрологический центр», Волгоцкий	2,6	11	8	3,1	8	100,0	0	0,0	15	15	1,9	93,8
7	Ростовская область	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону	4,2	1	7	1,7	7	100,0	4	57,1	18	14	2,6	100,0
8	Санкт-Петербург	Центр органного и тканевого донорства, Санкт-Петербург (ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»)	5,2	12	29	5,6	28	96,6	28	96,6	72	46	2,5	79,3
9	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	1,8	1	12	6,7	12	100,0	9	75,0	28	19	2,3	79,2
10	Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	2,8	9	9	3,2	9	100,0	8	88,9	29	16	3,2	88,9
11	Кемеровская область	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	2,7	12	34	12,6	12	35,3	9	26,5	78	63	2,3	92,6
12	Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	2,4	1	3	1,3	0	0,0	0	0,0	6	6	2,0	100,0
13	Омская область	БУЗОО «Омская городская клиническая больница №1 им. А.Н. Кабанова», Омск	2,0	1	4	2,0	2	50,0	1	25,0	9	8	2,3	100,0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
14	Алтайский край	КГБУЗ «Красная клиническая больница», Барнаул	2,4	1	4	1,7	4	100,0	3	75,0	11	8	2,8	100,0
15	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск	2,9	4	6	2,1	6	100,0	3	50,0	16	12	2,7	100,0
16	Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	4,3	3	15	3,5	15	100,0	13	86,7	41	22	2,7	73,3
17	Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	3,5	9	11	3,1	11	100,0	1	9,1	23	22	2,1	100,0
18	Самарская область	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара	3,2	17	26	8,1	22	84,6	6	23,1	55	50	2,1	96,2
19	Саратовская область	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов	2,5	1	7	2,8	7	100,0	2	28,6	16	14	2,3	100,0
20	Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	3,3	5	11	3,3	11	100,0	11	100,0	31	20	2,8	90,9
21	Республика Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	3,9	11	1	0,3	1	100,0	0	0,0	1	1	1,0	50,0
22	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	4,1	12	20	4,9	20	100,0	6	30,0	43	34	2,2	85,0
23	Оренбургская область	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург	2,0	2	8	4,0	8	100,0	6	75,0	22	15	2,8	93,8

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
24	Республика Саха (Якутия)	ГАОУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск	1,0	1	2	2,0	2	100,0	1	50,0	3	2	1,5	50,0
25	Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ «ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	–	4	4	–	4	100,0	3	75,0	12	8	3,0	100,0
26	ФМБА России	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск	–	1	12	–	11	91,7	5	41,7	25	17	2,1	70,8
		Всего	146,5	172	487	3,3	432	88,7	312	64,1	1323	852	2,7	87,5

Таблица 6
Динамика посмертного донорства (числа эффективных доноров) в период 2006–2016 гг.

№ пп.	Регион	2006	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016	
		Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	111	-24	125	+14	151	+26	142	-9	183	+41
2	Московская область	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	61	-21	56	-5	51	-5	44	-7	39	-5
3	Белгородская область		2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	3	-3	1	-2	2	+1	5	+3	4	-1
4	Воронежская область	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	6	+5	6	0	5	-1	7	+2	4	-3
5	Краснодарский край						3	+3	39	+36	52	+13	42	-10	41	-1	23	-18	25	+2	24	-1
6	Волгоградская область	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	19	+2	15	-2	18	+3	8	-10	8	0
7	Ростовская область																		1	+1	7	+6
8	Санкт-Петербург	30	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	22	-12	13	-9	23	+10	31	+8	29	-2
9	Ленинградская область	12	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	10	0	10	0	9	-1	7	-2	12	+5

Окончание табл. 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
10	Новосибирская область	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	20	-4	17	-3	11	-6	14	+3	9	-5
11	Кемеровская область	16	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	26	+14	26	0	31	+5	28	-3	34	+6
12	Иркутская область				4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	6	-2	9	+3	4	-5	3	-1
13	Омская область	10	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	11	-3	14	+3	16	+2	11	-5	4	-7
14	Алтайский край														3	+3	5	+2	4	-1	4	0
15	Красноярский край																3	+3	6	+3	6	0
16	Свердловская область	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	14	-1	18	+4	23	+5	18	-5	15	-3
17	Челябинская область								6	+6	2	-4	7	+5	6	-1	10	+4	9	-1	11	+2
18	Самарская область	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	19	-2	21	+2	20	-1	18	-2	26	+8
19	Саратовская область														4	+4	7	+3	7	0	7	0
20	Нижегородская область						7	+7	11	+4	12	+1	10	-2	8	-2	12	+4	10	-2	11	+1
21	Республика Татарстан		3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	6	-3	6	0	4	-2	1	-3
22	Республика Башкортостан								2	+2	7	+5	14	+7	18	+4	19	+1	14	+5	20	+6
23	Оренбургская область																		3	+3	8	+5
24	Республика Саха (Якутия)																				2	+2
25	ФМБА России																				16	+2
	ИТОГО в РФ	225	300	+75	364	+64	381	+17	487	+106	470	-17	412	-58	420	+8	465	+45	434	-31	487	+53

Таблица 7

Рейтинг регионов по донорской активности в 2016 году

Субъект РФ (Регион)	Население, млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения		Рейтинг	
		2016 г.	2015 г.	2016 г.	2015 г.
Москва	12,3	14,9	11,5	1	1
Кемеровская область	2,7	12,6	10,4	2	2
Самарская область	3,2	8,1	5,6	3	5
Ленинградская область	1,8	6,7	3,9	4	10
Санкт-Петербург	5,2	5,6	6,0	5	4
Московская область	7,3	5,3	6,0	6	3
Республика Башкортостан	4,1	4,9	3,4	7	11
Краснодарский край	5,5	4,4	4,5	8	8
Оренбургская область	2,0	4,0	1,5	9	21
Свердловская область	4,3	3,5	4,2	10	9
Нижегородская область	3,3	3,3	3,0	11	15
Новосибирская область	2,8	3,2	5,2	12	7
Волгоградская область	2,6	3,1	3,1	13	13
Челябинская область	3,5	3,1	2,6	14	17
Саратовская область	2,5	2,8	2,8	15	16
Белгородская область	1,6	2,5	3,3	16	12
Красноярский край	2,9	2,1	2,1	17	18
Омская область	2,0	2,0	5,5	18	6
Республика Саха (Якутия)	1,0	2,0	0,0	19	—
Воронежская область	2,3	1,7	3,0	20	14
Алтайский край	2,4	1,7	1,7	21	20
Ростовская область	4,2	1,7	0,2	22	23
Иркутская область	2,4	1,3	1,7	23	19
Республика Татарстан	3,9	0,3	1,0	24	22
24 субъекта РФ	85,8	5,7	5,1	—	—
Россия (85 субъектов РФ)	146,5	3,3	3,0	—	—

В 2016 году всего было выполнено 312 мультиорганных изъятий, что больше, чем в 2015 г. (251); доля мультиорганных изъятий при этом составила 64,1% (2015 г. – 57,5%).

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров составил 164, или 52,6% от общего числа мультиорганных доноров в стране.

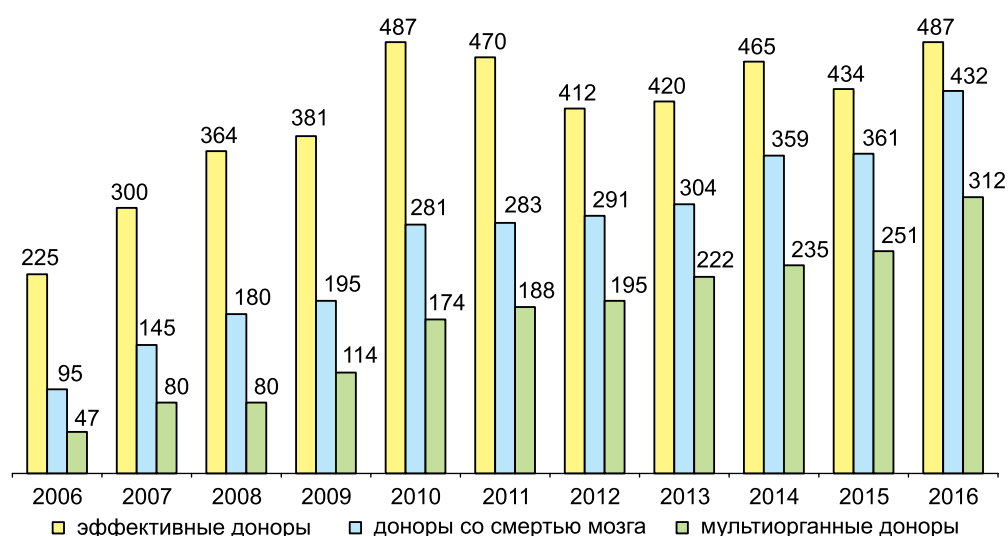


Рис. 2. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2016 гг.

Высокую долю мультиорганных доноров (более 70%) обеспечили донорские программы Москвы, Белгородской области, Краснодарского края, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Новосибирской и Свердловской областей, Алтайского края, Нижегородской области, Оренбургской области, а также ведомственная программа ФМБА России.

Среднее количество органов, полученное от одного донора, составило 2,7 (в 2015 г. – 2,7). Лучшие значения этого показателя наблюдались, как и прежде, в регионах, где проводится трансплантация экстраренальных органов и(или) осуществляется межрегиональная координация: Белгородская область (3,3), Новосибирская область (3,2), Москва (3,1), Московская область (2,8), Краснодарский край (2,8), Алтайский край (2,8), Нижегородская область (2,8), Красноярский край (2,7), Свердловская область (2,7). Низкий показатель – менее 2,0 – зафиксирован в Волгоградской области (1,9), в Республике Татарстан (1,0) и Республике Саха (Якутия) (1,5).

В 2016 г. показатель использования донорских почек составил 87,5% от количества изъятых (в 2015 г. – 87,0%). В 14 регионах этот показатель находился в оптимальном диапазоне значений 90–100%, в трех – между 80–90% и в семи программах составил менее 80% (Воронежская область – 75,0%, Краснодарский край – 77,1%, Санкт-Петербург – 79,3%, Ленинградская область – 79,2%, Свердловская область – 73,3%, Республика Татарстан – 50,0%, Республика Саха (Якутия) – 50,0%).

В 2016 году число изъятий органов от живых родственных доноров составило 381, или 43,9% от общего числа изъятий (в 2015 г. – 323; 42,7%).

Трансплантация почки

В 2016 году всего было выполнено 1084 трансплантации почки (7,4 на 1 млн населения), что больше, чем в предыдущие годы (рис. 3).

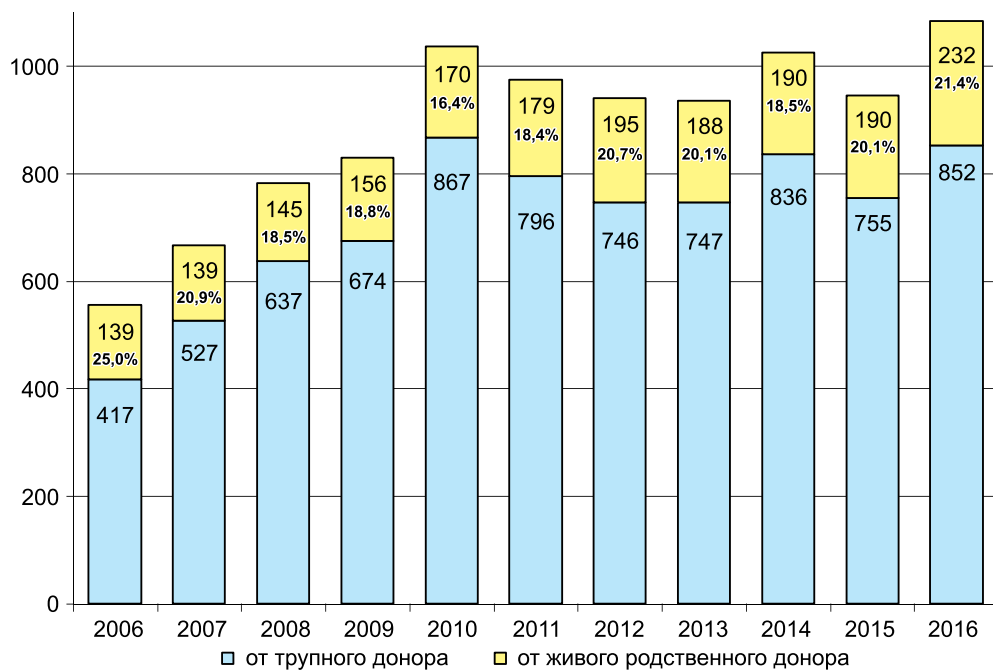
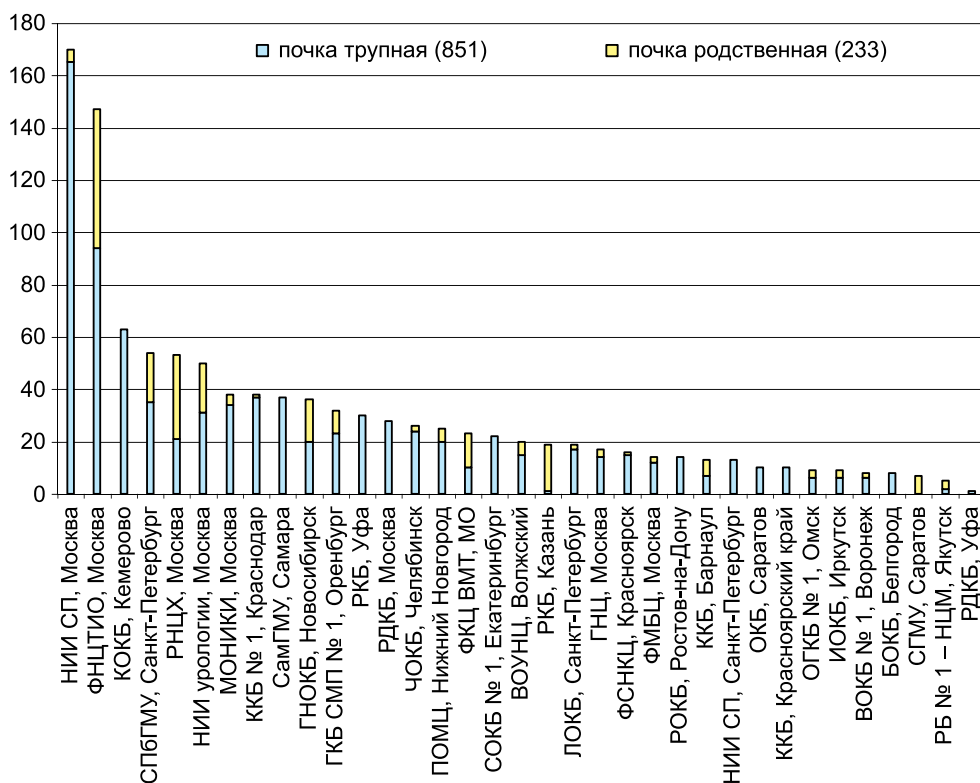


Рис. 3. Трансплантация почки в РФ в 2006–2016 гг.

Число трансплантаций трупной почки в 2016 г. составило 858, что на 103 (+13,6%) трансплантации больше, чем в 2015 г. – 755. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 232, что на 42 (+22,1%) трансплантации больше, чем в 2015 г. – 190.

Активность центров трансплантации почки в 2016 г. широко варьировала, 6 центров выполнили более 50 операций каждый, от 30 до 50 операций за год выполнили 6 центров, еще 10 центров выполнили от 15 до 29 операций, остальные 13 центров – менее 15 трансплантаций почки (рис. 4).

На долю центров трансплантации почки Москвы и Московской области, а всего их 9, приходится половина – 49,8% (540) от всех трансплантаций почки, выполняемых в стране (в 2015 г. – 487, или 51,5%). Из них 4 центра за год выполнили 50 и более трансплантаций почки – это ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова (147), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (170), НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина (50), РНЦХ им. академика Б.В. Петровского (53).



**Рис. 4. Трансплантация почки в РФ в 2016 году
(количество операций по центрам трансплантации почки)**

В 2016 году 24 центра из 35 выполняли родственные трансплантации почки, всего было проведено 232 трансплантации (в 2015 г. – 190). 2 центра выполнили 20 и более родственных трансплантаций почки: ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова (53), РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (32). Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2016 г. составила 21,4% от общего числа трансплантаций почки (в 2015 г. – 20,1%).

На долю Москвы и Московской области приходится 8 центров, выполнивших в 2016 г. 131 родственную трансплантацию почки, или 56,5% от общего числа родственных пересадок почки в России (в 2015 г. – 119 и 62,6%). Средняя частота использования прижизненного донорства почки в Москве и Московской области – 24,3% от общего числа трансплантаций почки в регионе.

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним) в 2016 г. выполнялись в 7 центрах, всего было проведено 80 пересадок почки (2015 г. – 65), из них 71 (88,8%) в Москве: в РДКБ (28), в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (27) и в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова (16), рис. 5.

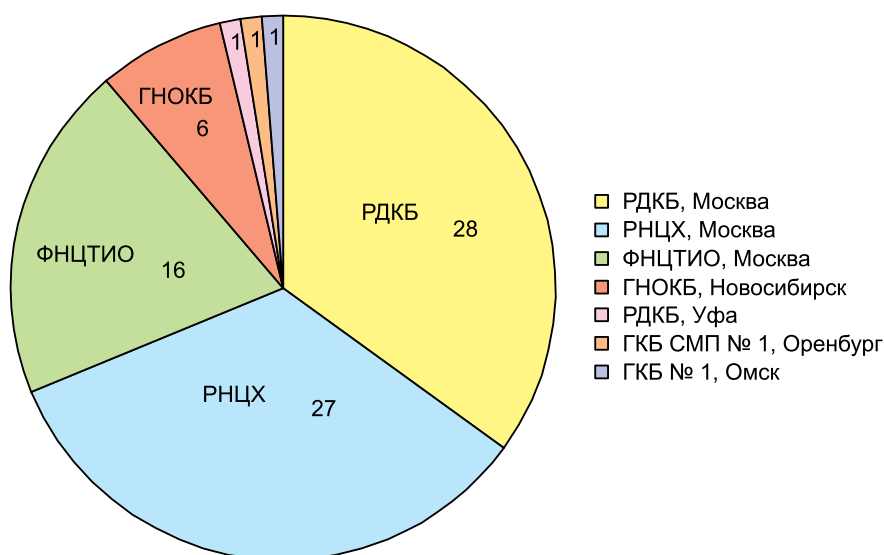


Рис. 5. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2016 году

Трансплантация экстраренальных органов

В 2016 г. было выполнено всего 220 трансплантаций сердца (1,5 на 1 млн населения) из них 2 пересадки детям (несовершеннолетним), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2015 г. (179, +22,9%), рис. 6.

Трансплантации сердца выполнялись в 11 центрах. В 2016 г. была открыта новая программа трансплантации сердца в КГБУ «Красноярская клиническая больница» (Красноярск) – сделана 1 трансплантация сердца.

На долю ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) приходится 60,0% (132) от общего числа трансплантаций сердца в РФ. Успешная программа трансплантации сердца в этом центре продолжает определять общий положительный тренд увеличения числа пересадок сердца в стране в 2009–2016 гг.

Для дальнейшего увеличения числа пересадок сердца в стране требуется открытие новых программ трансплантации сердца в регионах (за счет повышения эффективности донорских программ), так как потенциал роста в московском регионе в значительной мере ограничен из-за выработки донорского ресурса.

Кроме ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова в 2016 году еще 3 центра трансплантации выполнили более 10 трансплантаций сердца – это НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва) – 23 пересадки, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. Очаповского (Краснодар) – 17 и СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) – 15.

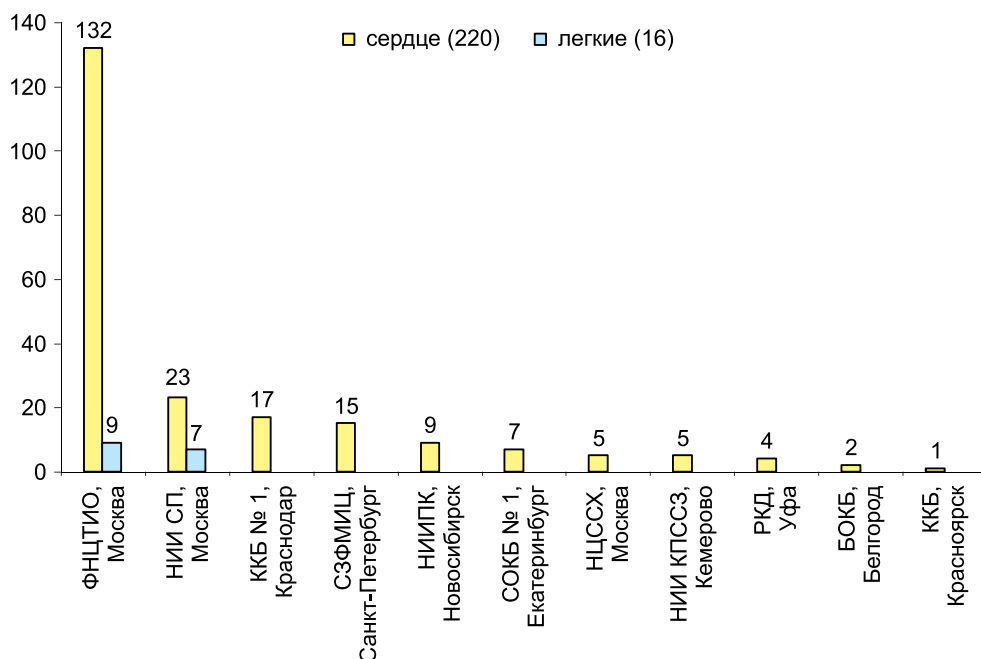


Рис. 6. Трансплантация торакальных органов (сердца, легких) в 2016 году

Трансплантации легких в 2016 г. выполнялись в 2 центрах трансплантации, всего было выполнено 16 пересадок (в 2015 г. – 24), из них в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова – 9 пересадок легких (в 2015 – 9), в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – 7 пересадок (2015 г. – 14).

В 2016 г. всего было выполнено 378 трансплантаций печени (2,6 на 1 млн населения), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2015 г. (325, +16,3%).

Трансплантации печени выполнялись в 22 центрах. В 2016 г. были открыты 3 новые программы трансплантации печени: КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул) – 1 пересадка печени от донора-трупа; КГБУ «Красноярская клиническая больница» (Красноярск) – 2 пересадки печени от донора-трупа; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Санкт-Петербург) – 1 пересадка печени от донора-трупа.

Доля центров трансплантации Москвы (5) в трансплантации печени в 2016 г. составила 68,8% (260 пересадок); в 2015 г. – 68,0% (221 пересадка).

По итогам 2016 г. следует отметить увеличение числа трансплантаций печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва) – с 42 до 77 (+83,3%); в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (Москва) – с 40 до 50 (+25,0%) и в ГНОКБ (Новосибирск) – с 26 до 33 (+34,6%).

В 2016 г. 4 центра трансплантации выполнили 20 и более пересадок печени каждый: ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова (122), НИИ СП им.

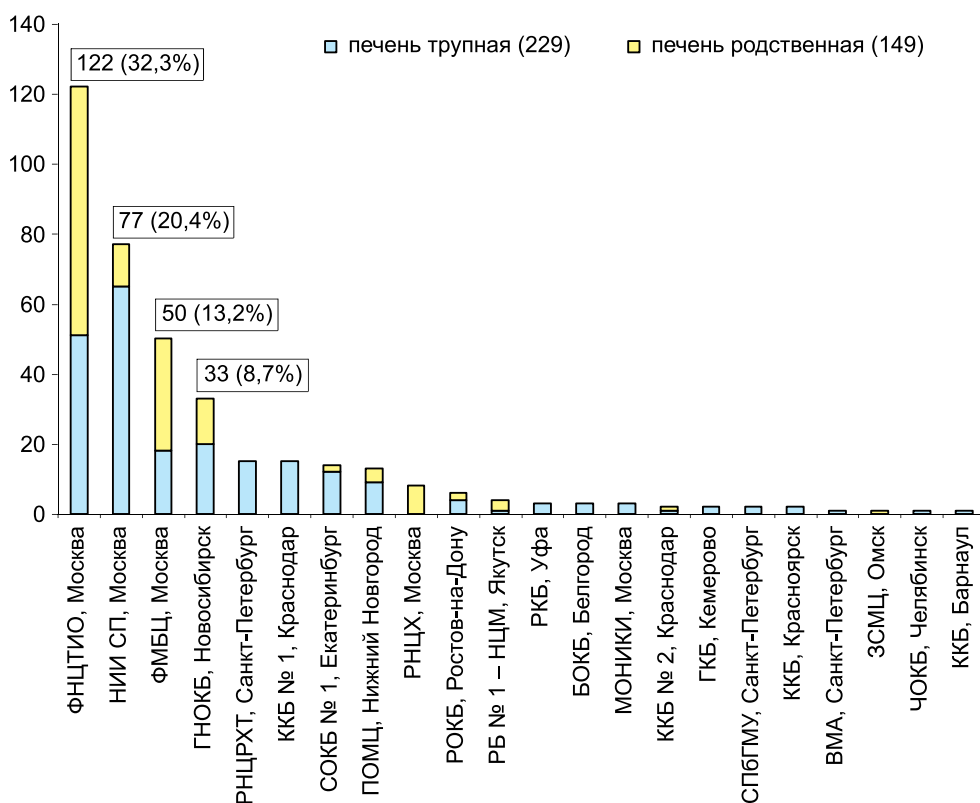


Рис. 7. Трансплантация печени в 2016 году

Н.В. Склифосовского (77), ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (50), ГНОКБ (33). На эти центры приходится 282 трансплантации (74,8% от общего числа трансплантаций печени в РФ), рис. 7.

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 11 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 149 (39,5%). В 2015 г. было 7 центров, которые выполнили 133 родственных пересадки печени (40,9%).

В 2016 г. всего было выполнено 96 (+4,3%) пересадок печени детям (в основном раннего возраста); в 2015 г. – 92. Трансплантации печени детям выполнялись в 3 центрах: ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова (81), РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (8) и ГНОКБ (7), рис. 8.

Трансплантации поджелудочной железы осуществлялись в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (1), в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (3), в Приволжском окружном медицинском центре (1) и в ГКБ СМП № 1, Оренбург (1); всего было выполнено 6 трансплантаций (в 2015 г. – 12).

Число экстраренальных трансплантаций в 2016 г. составило 620, или 36,4% от общего числа трансплантаций (1704), в 2015 – 540, или 36,4% от общего числа трансплантаций (1485), рис. 9.

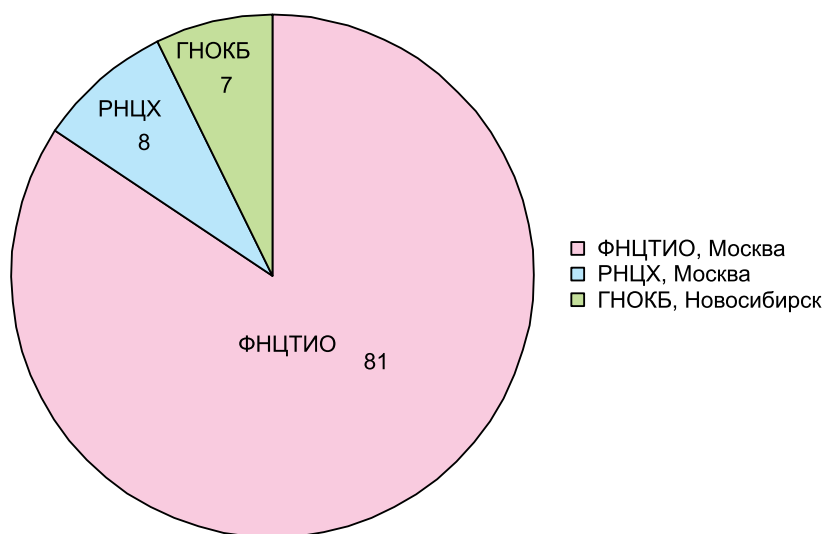


Рис. 8. Трансплантация печени детям в 2016 г.

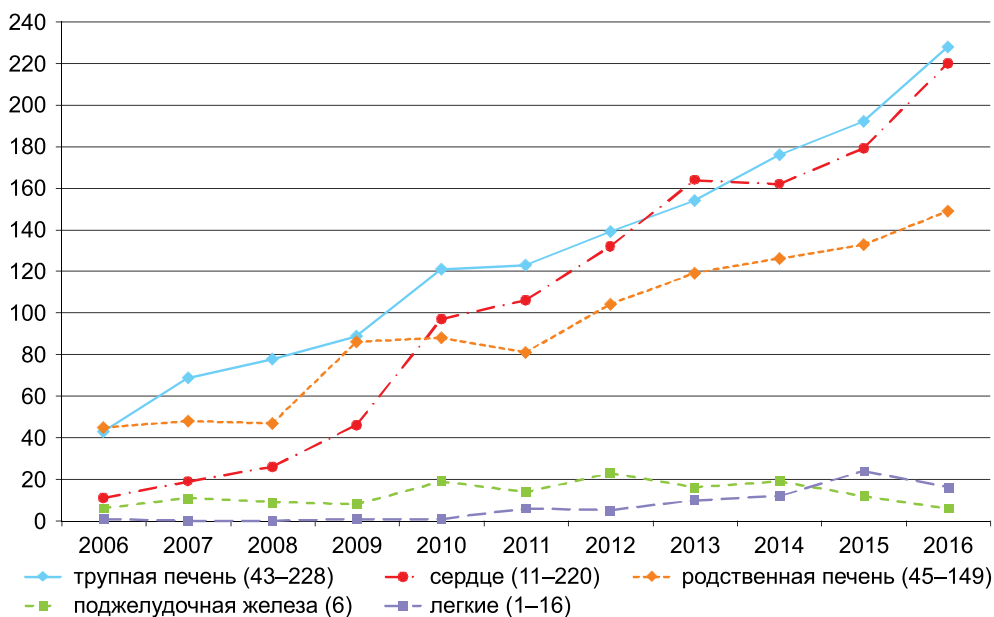


Рис. 9. Трансплантация экстрауренальных органов в 2006–2016 гг.

Вклад центров трансплантации Москвы и Московской области в трансплантацию экстрауренальных органов остается определяющим и в 2016 г. составил 440 пересадок (71,1%); в 2015 г. – 368 (68,1%).

В табл. 8 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2016 гг.

Таблица 8

Трансплантация органов в России в период 2006–2016 гг.

Орган	2006	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016	
	Абс. число	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год
Почка всего, в том числе трупная от живого родственного донора	556	666	+110	782	+116	830	+48	1037	+207	975	-62	941	-34	935	-6	1026	+91	945	-81	1084	+139
	417	527	+110	637	+110	666	+29	867	+201	796	-71	746	-50	747	+1	836	+89	755	-81	852	+97
	139	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	195	+16	188	-7	190	+2	190	0	232	+42
Печень всего, в том числе трупная от живого родственного донора	88	117	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	243	+39	272	+29	302	+30	325	+23	378	+53
	43	69	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	139	+16	154	+15	176	+22	192	+16	229	+37
	45	48	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	104	+23	119	+15	126	+7	133	+7	149	+16
Сердце	11	19	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	132	+26	164	+32	162	-2	179	+17	220	+41
Поджелудочная железа	6	11	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	23	+9	14	-9	19	+5	12	-7	6	-6
Легкие	1	0	-1	0	0	1	+1	1	0	6	+5	5	-1	10	+5	12	+2	14	+2	16	+2
Комплекс «сердце–легкие»										2	+2	2	0	1	-1	0	-1	0	0	0	0
Тонкая кишка														1	+1	1	0	0	-1	0	0
Всего	662	813	+151	942	+129	1060	+118	1363	+303	1307	-56	1345	+38	1400	+55	1522	+122	1485	-37	1704	+219

Заключение

Прошедший 2016 год следует признать успешным для отечественной трансплантологии – число трансплантаций органов увеличилось на 14,8% по сравнению с 2015 годом. На результаты 2016 года положительно повлиял фактор финансового обеспечения медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации. В 2016 году на эти цели из средств федерального бюджета регионам было выделено 130,9 млн руб. Особенно важно, что источник и механизм финансирования медицинской деятельности, связанной с донорством, теперь закреплены в законодательстве Российской Федерации (Постановление Правительства РФ от 23 января 2016 г. № 33), что должно обеспечить стабильность финансирования. Объемы федерального финансирования по программе государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам РФ в 2016 году также увеличились на 12,6% в сравнении с 2015 годом (рис. 1).

В 2016 году в организации трансплантологической помощи в РФ остались и системные пробелы, недоработки, о чем свидетельствует разнонаправленная динамика донорской и трансплантационной активности в регионах и центрах трансплантации, а также небольшое число новых программ трансплантации органов в субъектах РФ, где данный вид медицинской помощи населению не оказывается при наличии потребности. На наш взгляд, такое возможно в связи с недостаточным правовым регулированием, отсутствием государственного заказа на организацию трансплантологической помощи в каждом субъекте РФ, а также отсутствием какой-либо ответственности руководителей регионов и медицинских организаций за организацию и выполнение работ по органному донорству. Далеко не во всех субъектах РФ в региональные программы развития здравоохранения включены мероприятия и показатели по развитию донорства и трансплантации органов (даже в тех, где донорство органов и их трансплантация осуществляется).

Правовая коллизия между требованиями лицензионного законодательства РФ (Постановление Правительства РФ от 16 апреля 2012 г. № 291) и фактическим порядком включения Минздравом России медицинских организаций в Перечень учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека, при условии наличия соответствующих лицензий – предмет скорейшего урегулирования.

Потенциальными точками роста в 2017 г. при надлежащем финансировании и решении указанных вопросов могут стать:

- 1) Регионы, в которых в 2015–2016 гг. наблюдался не характерный для них низкий уровень донорской и трансплантационной активности (Волгоградская, Омская, Нижегородская, Московская области).

- 2) Дальнейшее увеличение активности «молодых» программ донорства и трансплантации органов (Ростовская, Саратовская, Оренбургская области, Красноярский край).
- 3) Развитие программ экстраренальных трансплантаций в регионах с достаточно высокой донорской активностью, в которых до настоящего времени выполнялись только трансплантации почки либо единичные трансплантации экстраренальных органов (Волгоградская, Самарская, Кемеровская, Челябинская, Ростовская области, Красноярский край).
- 4) Дальнейшее развитие программы донорства и трансплантации органов в Московской области.
- 5) Дальнейшее развитие и оптимизация программы донорства и трансплантации органов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.
- 6) Реанимация программы посмертного донорства в Республике Татарстан, возобновление трансплантаций экстраренальных органов.
- 7) Развитие межрегиональной координации по федеральным округам.

Особо следует отметить определяющую роль Департамента здравоохранения г. Москвы в создании условий для обеспечения населения РФ высокотехнологичной медицинской помощью по профилю «трансплантация». В связи с этим целесообразно поддерживать максимально благоприятные условия для работы и дальнейшего развития московской программы донорства и трансплантации органов.

Отмеченные положительные тенденции развития донорства и трансплантации органов в России требуют дальнейшего мониторинга, закрепления и преумножения.

Список литературы

1. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 года. Трансплантология 2009: итоги и перспективы / Под ред. С.В. Готье. – Вып. I. – М.–Тверь: Триада, 2010. – С. 8–20.
2. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. Трансплантология: итоги и перспективы. Том II. 2010 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2011. – С. 18–32.
3. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том III. 2011 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2012. – С. 14–37.
4. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2013. – С. 8–28.
5. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2014. – С. 8–28.

- ского общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2014. – С. 32–57.
6. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2015. – С. 44–75.
 7. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2016. – С. 38–71.
 8. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации). Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2013. – С. 30–40.

**IV. КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ
ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ,
ВЫПОЛНЕННЫХ В ФНЦТИО
ИМ. АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА
МИНЗДРАВА РОССИИ В РАМКАХ
ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ
НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК
ЗА 2016 г.**

КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ В ФНЦТИО ИМ. АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА МИНЗДРАВА РОССИИ В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК ЗА 2016 г.

Шевченко О.П., Стаханова Е.А.

В 2016 г. в рамках государственного задания выполнялось 10 прикладных научно-исследовательских работ.

Приоритетные направления исследований и разработок:

- разработка биологических и клинических аспектов трансплантации жизненно важных органов, в том числе детям раннего возраста;
- разработка и создание искусственных органов: разработка, экспериментальная апробация и внедрение в клиническую практику систем вспомогательного кровообращения на базе осевого насоса (для детей до 12 лет);
- регенеративная медицина и клеточные технологии, создание биоискусственных органов.

Научные платформы: инвазивные технологии, регенеративная медицина (утвержденные приказом Минздрава России от 30.04.2013 г. № 281).

По результатам работ опубликованы 74 научные статьи в журналах с импакт-фактором $>0,3$, из них 17 – в зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором (до 46,119).

Подано 10 заявок на объекты интеллектуальной собственности (патенты на изобретения и полезную модель), которые находятся на рассмотрении в ФИПС, из них 1 – международная; получено 8 положительных решений и 6 патентов РФ на изобретения.

В 2016 году получены 3 золотые медали на XIX Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед-2016» за разработки: «Билиарная реконструкция при трансплантации левого латерального сектора печени детям»; «Клеточно-инженерные конструкции (КИК) в лечении печеночной недостаточности»; «Ранняя неинвазивная диагностика гуморального отторжения трансплантированного сердца».

Разработаны 5 протоколов клинической апробации инновационных методов лечения; по 8 протоколам проводится клиническая апробация в рамках Минздрава России, из них по трем протоколам апробация начата в 2015 году и продолжена в 2016 году, по пяти – апробация начата в 2016 году.

Разработан малогабаритный биореактор с четырьмя проточными ячейками для «выращивания» *in vitro* тканеинженерных конструкций органов и тканей.

Разработаны методические рекомендации по оценке биологической безопасности биомедицинских клеточных продуктов (БМКП).

Разработаны методические рекомендации по оценке функциональной эффективности БМКП.

Разработан лабораторный регламент изготовления лабораторных образцов микроэмульсионной трансдермальной терапевтической системы инсулина для доклинических исследований. Нарботаны 4 лабораторные партии микроэмульсионной ТТС инсулина (по 100 штук в каждой).

I. Разработка биологических и клинических аспектов трансплантации жизненно важных органов

Выполнение НИР было направлено на решение ключевых вопросов трансплантологии: расшифровку молекулярных механизмов взаимоотношений трансплантата и организма реципиента; разработку и усовершенствование методов трансплантации органов, прогнозирования у пациентов до и после трансплантации солидных органов.

Основная научная проблема – разработка инновационных научно-технологических и организационных решений по повышению эффективности трансплантации жизненно важных органов; основная цель – создание условий для внедрения инновационных разработок в клиническую практику.

Ниже представлены наиболее значимые результаты.

По теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких»

При анализе ближайших и отдаленных результатов трансплантации сердца у более 600 реципиентов, оперированных в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова в период с 1986-го по 2016 год, установлено, что на фоне значительного увеличения количества проводимых операций ($5,6 \pm 3,9$ в 1986–2004 гг. и $91,5 \pm 12,0$ в 2012–2016 гг., $p < 0,001$), несмотря на более тяжелый исходный клинический статус реципиентов и расширение критериев органного донорства, достигнуто снижение периоперацион-

ной смертности (0,086 в 1986–2004 гг.; 0,014 в 2015–2016 гг.) и улучшение 5-летней выживаемости ($0,49 \pm 0,08$ в 1992–2004 гг.; $0,85 \pm 0,12$ в 2009–2012 гг.).

Разработаны пути оптимизации результатов трансплантации у ранее оперированных на открытом сердце реципиентов (на основании опыта 32 трансплантаций сердца ранее оперированным пациентам).

Доказана безопасность и эффективность препаратов ГМГ-КоА-редуктазы – гиполипидемический, иммуномодулирующий эффекты, улучшение выживаемости без нежелательных событий и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений – у пациентов в отдаленные сроки после трансплантации сердца (на основании исследований у 278 пациентов).

Установлено диагностическое значение фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB) при отторжении сердечного трансплантата.

При трансплантации легких (в 2016 году выполнено 8 двусторонних и 1 билобарная двусторонняя трансплантация ребенку) модифицирован протокол иммуносупрессии у пациентов с муковисцидозом, что позволило минимизировать риск осложнений, в том числе у пациентов с хроническим инфицированием *B. ceratia*.

По теме: «Разработка метода повышения эффективности эндоваскулярной реваскуляризации миокарда как «моста» к трансплантации сердца у пациентов с застойной сердечной недостаточностью ишемического генеза»

При реваскуляризации миокарда у 128 пациентов с помощью коронарной ангиопластики выявлено позитивное ремоделирование левого желудочка (уменьшение значений конечного диастолического объема, рост фракции изгнания, снижение давления в легочной артерии и уменьшение степени митральной регургитации).

Выживаемость через 4,5 года составила 90% пациентов, к 9 годам – 50% пациентов. Доказано улучшение качества жизни пациентов: рост показателей шестиминутного теста, с 199 ± 26 до 336 ± 22 м ($p < 0,001$), снижение критерия «Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН»: с $51,65 \pm 4,65$ до $36,70 \pm 7,1$ баллов через $19,5 \pm 2$ месяца, что соответствует снижению тяжести сердечной недостаточности с III–IV до II ФК по NYHA.

По теме: «Разработка инновационных технологий и патогенетическое обоснование эффективности трансплантации печени детям»

Впервые в России внедрено в клиническую практику лапароскопическое изъятие фрагментов печени прижизненного донора для трансплантации детям, в результате чего удалось минимизировать хирургическую травму и ускорить реабилитацию доноров, что расширяет возможности оказания помощи детям.

Разработаны алгоритм использования избыточных по размеру трансплантатов и хирургические приемы, включающие методики оптимизации расположения трансплантата в брюшной полости, что позволило минимизировать частоту применения редукции трансплантата и пластики передней брюшной стенки, и таким образом, улучшить результаты трансплантации.

Разработан алгоритм мониторинга и лечения ЦМВ-инфекции у реципиентов печени детского возраста, что позволило повысить эффективность и улучшить результаты трансплантации печени у детей.

На основании исследования биомаркера иммунного гомеостаза – трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) разработаны способы индивидуализации режима иммуносупрессии после трансплантации печени детям.

По теме: «Разработка и усовершенствование технологий трансплантации органов и тканей в условиях тканевой несовместимости и от АВ0-несовместимых доноров»

Установлены специфичность и чувствительность скринингового определения анти-HLA антител различными методами твердофазного анализа (иммуноферментным, мультиплексным) при диагностике позднего анти-телоопосредованного отторжения (192 пациента), включая C4d-негативные формы антителоопосредованного отторжения трансплантата почки.

Разработан алгоритм диагностики острого и хронического отторжения трансплантата почки у пациентов в поздние сроки после трансплантации.

Разработана концепция комбинированной терапии острого и хронического антителоопосредованного отторжения трансплантата почки, основанная на патогенезе гуморального отторжения, и оптимизирован протокол ведения реципиентов почки с антителоопосредованным отторжением, учитывающий эффективность антигуморальной терапии (140 пациентов), что позволило замедлить темпы прогрессирования дисфункции у пациентов с гуморальным отторжением и снизить риск потери трансплантата.

II. Исследования и разработки в области создания искусственных органов: систем вспомогательного кровообращения

Основная научная проблема – разработка, экспериментальная апробация и внедрение в клиническую практику имплантируемых систем вспомогательного кровообращения.

По теме: «Разработка осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца у детей»

Проведена доработка параметров конструкции насоса (радиальный зазор между рабочим колесом и корпусом; усиление поджатия задней сферической опоры), что позволило улучшить стабильность вращения рабочего колеса насоса и снизить гемолиз до целевого уровня. Разработана новая технология сборки (лазерная сварка) и изготовлен усовершенствованный макет насоса со значительным уменьшением массогабаритных характеристик. Проведена оптимизация геометрии рабочего колеса, что позволило повысить эффективность насоса на 4–11%, увеличить перепад давления до 4,9% и исключить зоны стагнации и рециркуляции потока. Разработан протокол экспериментальных исследований детского насоса на животных.

III. Исследования и разработки в области регенеративной медицины, нано- и клеточных технологий, создания биоискусственных органов

Наиболее значимые результаты, полученные в ходе выполнения пяти тем государственного задания.

По теме: «Разработка и экспериментальное исследование тканеспецифических матриц для биомедицинских клеточных продуктов»

Разработана технология получения тканеспецифического мелкодисперсного матрикса (~500–600 мкм), полученного из децеллюляризированной ткани печени человека с полной элиминацией ДНК. Показано, что в качестве источника матрикса возможно использование донорской печени человека, не пригодной для трансплантации ввиду ее стеатоза.

Доказано, что оптимальным с точки зрения эффективности децеллюляризации и сохранения структуры матрикса печени человека является режим отмывки ее фрагментов в течение трех суток при комнатной температуре с перемешиванием на магнитной мешалке 2–3 раза в сутки в течение одного часа. Установлено, что более длительное время или боль-

шая кратность режима перемешивания сопровождается повышением риска нарушения структуры печеночной ткани.

На основании экспериментальных результатов разработан алгоритм предварительного исследования донорской печени человека с целью оптимизации процесса получения тканеспецифического матрикса печени, пригодного для использования в тканеинженерных конструкциях.

По теме: «Разработка и экспериментальное исследование тканеинженерных конструкций поджелудочной железы человека»

Установлено, что в процессе длительного культивирования (в течение 8–10 сут) механически измельченных микрофрагментов хвостовой части донорской ПЖЧ, содержащих наибольшее количество островков, происходит спонтанная гибель и элиминация экзокринной панкреатической ткани. Гистологическими и иммуногистохимическими методами доказано, что в условиях культивирования островки ПЖЧ проявляют способность к самоизоляции и отделению от деструктирующей экзокринной ткани, сохраняя не только структурную целостность и жизнеспособность, но и инсулинсекретирующую способность. При культивировании *in vitro* культур островков ПЖЧ с образцами пористых полилактогликолидных 3D-матрикса показана способность островков прикрепляться к поверхности с сохранением жизнеспособности в течение 10 суток, что позволяет рассматривать созданную систему как тканеинженерную конструкцию ПЖЧ.

По теме: «Создание и экспериментальное исследование тканеинженерной конструкции печени с использованием аппаратного комплекса «биостанция–биореактор»

Проведена оптимизация и модернизация комплекса «биостанция–биореактор» с последующей разработкой малогабаритного проточного биореактора для «выращивания» *in vitro* тканеинженерных конструкций (ТИК) органов и тканей. Оптимизированы скорость потока среды, избыточное давление в проточной ячейке; усовершенствована первоначальная конструкция биореактора с одной проточной ячейкой в малогабаритный биореактор с четырьмя проточными ячейками, что дало возможность разместить его в CO₂-инкубаторе и исследовать процессы формирования ТИК в заданных (37 °С, относительная влажность 90–100%, состав газовой смеси CO₂ – 5% и O₂ – 20%) и стерильных условиях. Функциональная эффективность созданного биореактора была продемонстрирована на примере клеточно-инженерной конструкции, состоящей из биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогелевого матрикса, мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани чело-

века (МСК ЖТч) и дифференцировочной хондрогенной среды. Показано, что на 16-е сутки эксперимента МСК ЖТч стали иметь характерную для хондроцитов уплощенную морфологию и проявлять высокую пролиферативную активность с формированием собственного внеклеточного матрикса, что свидетельствует о начале формирования хрящевой ткани.

По теме: «Разработка и экспериментальное исследование трансдермальных терапевтических систем (ТТС) высокомолекулярных лекарственных веществ»

Определены характеристические параметры микроэмульсионной композиции в ТТС инсулина, а именно: тип эмульсии – «вода в масле», вязкость (560 ± 30) (мПа·с·г/см³), размер частиц ($\sim 0,25$ мкм), показатель преломления ($1,4 \pm 0,14$). Разработан лабораторный регламент изготовления образцов микроэмульсионной ТТС инсулина для доклинических исследований. Нарботаны 4 лабораторные партии микроэмульсионной ТТС инсулина (по 100 штук в каждой) для отработки аналитических методик проекта фармакопейной статьи предприятия (ФСП), выбора условий хранения и определения срока годности препарата. В виде проекта ФСП отработаны и оформлены аналитические методики, необходимые для оценки качественных показателей ТТС инсулина, а также требования по упаковке, маркировке и условиям хранения. Обоснованы условия хранения препарата (при температуре не выше 8 °С). Продолжены испытания стабильности ТТС инсулина при хранении в условиях проекта ФСП и «ускоренного старения» для определения срока годности препарата.

По теме: «Разработка технологии трехмерного нано- и микроструктурного анализа искусственных и нативных биологических объектов»

Методом сканирующей зондовой нанотомографии проведено исследование микро- и наноструктуры клеток миокарда человека. Для этого использованы ранее разработанные на клетках мыши методики пробоподготовки и комбинированный экспериментальный приборный комплекс, объединяющий сканирующий зондовый микроскоп и (крио)ультрамикротом. Выполнен коррелятивный анализ клеточных структур при помощи сканирующей электронной микроскопии. Полученные данные позволили визуализировать трехмерные наноструктуры в клетках миокарда, в частности в отдельных сегментах саркомеров (волокон актин-миозинового сократительного аппарата) и в митохондриях. Подобные исследования биологических тканей данным методом выполнены впервые в мировой практике. Результаты свидетельствуют о высокой эффективности разработанной аналитической методики для исследования структур биологических тканей.

Выполнялись научные исследования и разработки в рамках отечественных грантов.

1. Грант Минобрнауки России № 14.610.21.0001.3 от 6 октября 2014 г. «Комплексные исследования биологической безопасности и функциональной активности экспериментальных образцов биомедицинских клеточных продуктов для регенерации суставного хряща, печени и поджелудочной железы» 2014–2016 гг.
2. Комплексный проект по созданию высокотехнологичного производства с участием российского государственного научного учреждения по теме: «Разработка инновационной медицинской технологии лечения системных аутоиммунных заболеваний методом высокодозной иммуносупрессивной терапии с поддержкой аутологичными гемопоэтическими клетками и создание специализированной клиники высокотехнологичной медицинской помощи с использованием данной технологии» (Постановление Правительства РФ № 218 от 9 апреля 2010 года).
3. Грант Российского научного фонда № 16-15-00283 (2016–2018 гг.) «Разработка методов проектирования и создание механотронной системы поддержки кровообращения для лечения детей с тяжелыми формами сердечной недостаточности».
4. Грант Российского научного фонда № 14-25-00055 (2014–2016 гг.) по приоритетному направлению деятельности «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований коллективами существующих научных лабораторий (кафедр)» на тему: «Лазерная инженерия биологических тканей для регенеративной медицины».

**V. ИННОВАЦИИ В ОБЛАСТИ
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ,
ОХРАНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ОБЪЕКТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ**

ИННОВАЦИИ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, ОХРАНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ОБЪЕКТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Никитина М.В., Шевченко О.П.

Приоритетные направления исследований в области трансплантации жизненно важных органов, разработки искусственных органов, регенеративной медицины предполагают создание практически значимых инновационных технологий. Оригинальные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в ходе исследований, проводимых в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова), при осуществлении их правовой охраны в качестве изобретений, полезных моделей, программ для ЭВМ, баз данных составляют интеллектуальную собственность учреждения.

В 2016 году было подано 10 заявок на выдачу патента на изобретение, получено 6 патентов РФ на изобретения и 8 решений о выдаче патента на изобретение. Решений об отказе в выдаче патентов РФ по поданным в 2016-м или в предыдущие годы заявкам на изобретения или полезные модели, а также отзыва ранее поданных заявок на изобретения или полезные модели не было.

В декабре 2016 года одно из изобретений Центра «Способ лечения печеночной недостаточности», заявка на изобретение № 2015129466, патент РФ на изобретение № 2586952 (получен в 2016 году) ввиду его важности и значимости отобрано Федеральным институтом интеллектуальной собственности (ФИПС) Роспатента в качестве перспективного изобретения. Роспатентом было предложено включить его в официальную базу данных ФИПС «Перспективные изобретения» для содействия в продвижении на отечественный и мировой рынки.



ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова принял участие в XIX Московском международном Салоне изобретений и инновационных технологий «Архимед-2016» (далее Салон), который проходил на территории Конгрессно-выставочного центра «Сокольники» в Москве с 29.03.2016 по 01.04.2016. ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова был награжден тремя золотыми медалями за инновационные разработки на основе созданных изобретений: «Билиарная реконструкция при трансплантации левого латерального сектора печени детям», «Клеточно-инженерные конструкции (КИК) в лечении печеночной недостаточности», «Ранняя неинвазивная диагностика гуморального отторжения трансплантированного сердца», а также дипломом за активное участие в проведении Салона.



Инновационная разработка **«Билиарная реконструкция при трансплантации левого латерального сектора печени детям»** (разработчики С.В. Готье, А.Р. Монахов, Д.Г. Ахаладзе, Х.М. Хизроев) включает изобретения, охраняемые патентами РФ №№ 2549016, 2545919.

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения цирроза печени, острой печеночно-клеточной недостаточности, неоперабельных опухолей печени, других заболеваний. К циррозу печени у детей приводят, в первую очередь, различные холестатические заболевания, болезни накопления железа, заболевания печени, обусловленные нарушениями питания и обмена веществ. Среди детей в возрасте до двух лет наиболее частыми показаниями к трансплантации печени являются билиарная атрезия, болезнь Байлера и цирроз печени в составе синдрома Аладжиля. В связи с отсутствием в России законодательной базы для выполнения трансплантации печени от посмертного донора-ребенка единственной возможностью для выполнения трансплантации печени таким пациентам является трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора или разделенная печень посмертного донора (Split-трансплантация). Для детей с массой до 15 кг в качестве фрагмента печени наиболее часто используют левый латеральный сектор печени, который чаще всего трансплантируют в ортотопическую позицию. Наиболее частыми хирургическими осложнениями (от 10 до 40%) при этом являются билиарные осложнения, обусловленные несостоятельностью

билиодигестивного анастомоза, которая приводит к формированию неполных наружных желчных свищей, желчных затеков, а также стриктурам билиарных анастомозов.

Найден пригодный для перитонизации билиодигестивного анастомоза материал при реконструкции желчных путей во время трансплантации левого латерального сектора печени детям. Установлено, что «удлиненная» круглая связка печени, оставленная на трансплантате при его формировании, может быть успешно перемещена на область формируемого билиодигестивного анастомоза для профилактики его несостоятельности. Топографоанатомическое расположение сформированной круглой связки печени трансплантата позволяет надежно укрыть ее переднюю губу наложенного анастомоза. Разработаны технические особенности билиарной реконструкции в зависимости от анатомических особенностей хирургической ситуации, в том числе при наличии у трансплантата общего и раздельного устьев желчных протоков II и III сегментов печени.



Инновационная разработка **«Клеточно-инженерные конструкции (КИК) в лечении печеночной недостаточности»** (разработчики – С.В. Готье, М.Ю. Шагидулин, Н.А. Онищенко, М.Е. Крашенинников, А.О. Никольская, Л.В. Башкина, В.И. Севастьянов) включает группы изобретений (патенты РФ на изобретения №№ 2425648, 2425647, 2425646, 2425645) и изобретение (патент РФ на изобретение № 2586952).

Печеночная недостаточность занимает одно из первых мест среди причин временной нетрудоспособности и инвалидизации. В мире отмечается постоянный рост заболеваемости, связанной с необратимым поражением печени. Ранняя инвалидизация, особенно среди пациентов молодого трудоспособного возраста, указывает не только на недостаточную эффективность существующих консервативных и хирургических методов лечения данной патологии, но и на высокую социально-экономическую значимость проблемы. Эффективным методом лечения больных с декомпенсированной печеночной недостаточностью является трансплантация печени. Дефицит донорских органов делает актуальным поиск новых, эффективных и доступных методов лечения печеночной недостаточности. Ведущую роль среди них играют методы регенеративной медицины и тканевой инженерии, которые могут быть использованы как для лечения тяжелых форм печеночной недостаточности, так и для коррекции состояния больных перед трансплантацией печени.

Предлагаемая инновация раскрывает имплантируемые в поврежденную печень КИК, содержащие клетки печени и стволовые клетки костного мозга, прикрепленные на 3-мерный тканеспецифический матрикс и биополимерный гидрогель. Особенности культивирования, качественно-количественные соотношения компонентов предлагаемых имплантатов позволяют активировать пролиферацию печеночной ткани, детоксикационные, синтетические и регенераторные процессы в ней за счет активного функционирования разработанных КИК, характеризующихся пролонгированными сроками выживания клеточного материала после имплантации, повышением плотности прикрепления клеток к матриксу, достижением физиологических условий функционирования клеток КИК. Пространственная структура КИК создает условия для прорастания их сосудами, что обеспечивает питание клеток, прикрепленных к матриксу. Имплантаты позволяют корригировать острую и хроническую печеночную недостаточность.



Инновационная разработка **«Ранняя неинвазивная диагностика гуморального отторжения трансплантированного сердца»** (разработчики А.О. Шевченко, И.Ю. Тюняева, А.А. Насырова, Б.Л. МIRONKOV, И.М. Ильинский, О.П. Шевченко, С.В. Готье) включает изобретения, охраняемые патентами РФ №№ 2557699, 2475190.

Одной из ведущих причин, лимитирующих выживаемость реципиентов после трансплантации сердца, являются различные формы отторжения пересаженного сердца. Усугубляет проблему отсутствие четких клинических признаков отторжения на ранних этапах, что увеличивает время от начала криза отторжения до момента поступления в специализированный стационар. Стандартом диагностики отторжения является эндомиокардиальная биопсия миокарда. Однако этот метод является инвазивным и может иметь серьезные осложнения: гемоперикард, тампонада сердца, пневмоторакс, перфорация артерий, гемоторакс. Кроме того, он малодоступен для пациентов с трансплантированным сердцем в отдаленном периоде. Разработан доступный достоверный неинвазивный метод скрининговой диагностики гуморального отторжения трансплантированного сердца.

Предложен ультразвуковой критерий скрининговой диагностики гуморального отторжения трансплантированного сердца, выявляемый при сканировании общей сонной артерии (ОСА). По величине оригинального расчетного показателя жесткости сосудистой стенки ОСА, определяемо-

го с учетом пиковой систолической скорости кровотока по ОСА, времени ее достижения, конечной диастолической скорости кровотока по ОСА, диаметров ОСА в систолу и диастолу, диагностируют гуморальное отторжение трансплантированного сердца. Разработанная диагностика гуморального отторжения сердца при исключении ее инвазивности позволяет повысить выживаемость реципиентов путем своевременного уточнения тактики ведения больных.

В современных условиях повышается актуальность вопросов, связанных с коммерциализацией РИД.

Изобретения, относящиеся к клинической медицине, трансплантологии используются в клинической работе ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, а также при обучении специалистов других лечебных учреждений для повышения их квалификации.

В ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова поддерживаются в силе 32 действующих патента на изобретения и полезные модели. В качестве объектов нематериальных активов на бухгалтерском учете в настоящее время состоят 24 изобретения, 2 полезные модели, защищенные патентами, и 2 зарегистрированные базы данных.

**VI. КЛИНИЧЕСКАЯ
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ,
ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ,
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА –
ТРИ ИСТОЧНИКА
И ТРИ СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ ОДНОЙ
НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ
(К 30-летию научной
специальности и диссертационного
совета при ФГБУ «Федеральный
научный центр трансплантологии
и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова»)**

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ, ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ, РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА – ТРИ ИСТОЧНИКА И ТРИ СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ ОДНОЙ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Готье С.В.

Решение об открытии специальности «трансплантология и искусственные органы» (14.00.41) и создании на базе Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов Министерства здравоохранения СССР диссертационного совета, принимающего к защите диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук по этой специальности, было принято в 1986 году.

Неоспоримая заслуга в формировании направления «трансплантология и искусственные органы» как научной специальности и в открытии совета принадлежит его первому председателю Валерию Ивановичу Шумакову. Академик В.И. Шумаков возглавлял диссертационный совет на протяжении 22 лет, до конца своих дней. Без преувеличения можно сказать, что за эти годы выросла целая плеяда, была создана отечественная школа кадров высшей квалификации, докторов и кандидатов наук, имеющих научную специальность «трансплантология и искусственные органы». Нельзя не вспомнить еще одного крупного и яркого ученого, стоявшего у истоков и много сделавшего для создания нашей научной специальности, – профессора Аверия Александровича Писаревского, первого ученого секретаря совета, выполнявшего эту функцию до 1996 года.

Хочется с уважением и благодарностью вспомнить и других наших коллег, членов диссертационного совета, которые работали в разные годы и которых, к сожалению, уже нет среди нас. Многие из них были и остаются гордостью не только нашего Центра, но и всей отечественной науки; их имена известны за рубежом. Это Валентин Натанович Блюмкин, Эюб Каримович Гасанов, Юлия Михайловна Зарецкая, Анатолий Евгеньевич Иванов, Игорь Дмитриевич Кирпатовский, Эдгар Робертович Левицкий, Мария Яковлевна Ратнер, Владимир Евгеньевич Толпекин, Анатолий Евгеньевич Цыпин, Борис Иванович Шальнев.

Начиная с 2008 года диссертационным советом Д 208.055.01 руководит академик РАН С.В. Готье, директор ФГБУ «Федеральный научный

центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (ФНЦТИО). С приходом нового лидера начался новый этап в развитии и российской трансплантологии, и ее локомотива – ФНЦТИО. С развитием научных исследований совершенствуется и уточняется содержание научной специальности, не стоит на месте деятельность по аттестации научных кадров, которой занимается диссертационный совет. Научная тематика диссертационных работ по специальности «трансплантология и искусственные органы» включает и клинические, и биомедицинские исследования, среди которых все большее место занимают работы в области клеточных технологий, тканевой инженерии, биоискусственных органов. Разработки по созданию искусственных органов уже реализованы в клинической практике.

В настоящее время паспорт специальности «трансплантология и искусственные органы» сформулирован следующим образом.

Формула специальности

Трансплантология и искусственные органы – специальность, базирующаяся на изучении хирургических и патофизиологических проблем пересадки органов и тканей в клинике и эксперименте, изыскании способов преодоления реакций тканевой несовместимости, создании временной или постоянной толерантности организма к чужеродным антигенным структурам, а также включающая вопросы разработки и использования технических устройств для частичной или полной замены жизненно важных органов и их частей, утративших свою функцию.

Области исследований

1. Исследования по разработке способов преодоления тканевой несовместимости путем углубленного изучения вопросов трансплантационной иммунологии и трансплантационной патофизиологии, основной системы гемосовместимости человека и животных и внедрение полученных данных в клиническую практику.
2. Экспериментальная и клиническая разработка, а также внедрение в практику методов пересадки органов, тканей, изолированных клеток. Трансплантационная хирургия. Оценка функции пересаженных органов и тканей.
3. Теоретическая и экспериментальная разработка и применение в клинической практике методов консервации органов, тканей, клеток.
4. Теоретическая и экспериментальная разработка и создание аппаратов и систем, заменяющих жизненно важные органы и отдельные их функции. Их клиническое применение. Исследования в области создания материалов для искусственных органов.

5. Разработка методов диспансеризации и реабилитации больных с пересаженными органами, а также с различными искусственными органами.

Диссертационный совет Д 208.055.01 при ФНЦТИО принимает к рассмотрению диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук по специальностям: 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы (медицинские и биологические науки); 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

В течение многих лет диссертационный совет был единственным, где защищались диссертации по специальности «трансплантология и искусственные органы». И позднее, при открытии советов при других научных учреждениях нашей страны, не изменилось главное – через диссертационный совет при ФНЦТИО проходит подавляющее большинство всех диссертационных работ по нашей специальности. Более того, совет объединяет в своем составе большинство отечественных ведущих специалистов в этой области. В качестве официальных оппонентов также привлекаются наиболее авторитетные ученые в области трансплантологии, искусственных органов, сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии не только из Москвы, но и из Санкт-Петербурга, Новосибирска, Краснодара, Волгограда и других городов России. Диссертационный совет ФНЦТИО является своего рода научным центром, объединяющим ученых-трансплантологов и ряда смежных специальностей, которые собираются, чтобы обсудить, оценить, проанализировать результаты последних научных исследований в этой области.

В последние годы в нашей стране в процессе совершенствования организации и оптимизации сети диссертационных советов были внесены изменения в нормативную документацию по аттестации научных и научно-педагогических работников. В своей деятельности диссертационный совет руководствуется последними документами, регламентирующими порядок аттестации научных работников: приказ Министерства образования и науки РФ № 7 от 13.01.2014 г. «Об утверждении Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» (зарегистрирован в Министерстве юстиции РФ 24.02.2014 г.); Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» – вступило в силу с 01.01.2014 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335); приказ Министерства образования и науки РФ № 326 от 16.04.2014 г. «Об утверждении порядка размещения в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» информации, необходимой для обеспечения порядка присуждения ученых степеней» (зарегистрирован в Министерстве юстиции РФ 27.05.2014 г.).

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 18.11.2013 г. № 1035 «О федеральной информационной системе государственной науч-

ной аттестации», приказа Министерства образования и науки Российской Федерации от 10.12.2013 г. № 1331 «О вводе в промышленную эксплуатацию единой государственной информационной системы мониторинга процессов аттестации научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации» диссертационный совет центра подключен к Единой государственной информационной системе мониторинга процесса аттестации (ЕГИСМ). Для осуществления проверки текста диссертаций с целью выявления заимствованного материала на базе диссертационного совета функционирует система «Антиплагиат».

В настоящее время диссертационный совет функционирует в составе двадцати девяти человек, двадцать два из которых являются штатными сотрудниками ФНЦТИО и семь – приглашенными членами диссертационного совета из шести научных организаций. В составе совета два академика и три члена-корреспондента РАН; двадцать восемь докторов наук и один кандидат наук – ученый секретарь совета.

В период 2011–2015 гг. в диссертационном совете было рассмотрено 55 диссертаций (48 кандидатских и 7 докторских), из них 42 диссертации по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 13 – по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

В 2016 году были рассмотрены и прошли успешную процедуру защиты десять кандидатских и две докторские диссертации, среди них 11 работ по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Можно с удовлетворением констатировать, что за 30 лет своей истории относительно новая научная специальность «трансплантология и искусственные органы» оформилась и заняла достойное место на современном научном медицинском поле. Диссертационный совет Д 208.055.01 при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, которому в 2016 году также исполнилось 30 лет, все эти годы успешно выполнял свои функции и продолжает уверенно работать в условиях реформирования системы подготовки и государственной аттестации научных кадров.

**VII. ПЕРЕЧЕНЬ
ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ
по защите докторских
и кандидатских диссертаций
по специальности 14.01.24. –
«трансплантология
и искусственные органы»
с указанием диссертационных
работ, защищенных в 2016 г.**

**ПЕРЕЧЕНЬ ДЕЙСТВУЮЩИХ
ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ
по защите докторских и кандидатских
диссертаций по специальности 14.01.24. –
«трансплантология и искусственные органы»
с указанием диссертационных работ,
защищенных в 2016 г.**

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 208.055.01

при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России,
утвержден приказом Рособнадзора № 1925-1333 от 09.09.2009 г.
Полномочия совета подтверждены приказом Министерства образования и науки РФ от 11 апреля 2012 г. № 105/нк:
– медицинские науки;
– биологические науки.

В диссертационном совете Д 208.055.01 при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по специальности «**трансплантология и искусственные органы**» защищены 2 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук и 9 диссертаций – на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Климушева Наталия Федоровна

**«Трансплантация солидных органов: пути оптимизации
и повышения эффективности»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.
Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный консультант: академик РАН, профессор Готье С.В.

Минина Марина Геннадьевна

**«Разработка и внедрение в практику здравоохранения
инновационной модели донорства органов»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.
Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный консультант: академик РАН, профессор Готье С.В.

Артюхина Людмила Юрьевна

**«Подходы к лечению позднего острого и активного
хронического отторжения почечного трансплантата»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н. Столяревич Е.С.

Бардовский Игорь Александрович

**«Оптимизация лечения больных с длительной анурией
при трансплантации почки»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Колсанов А.В.

Джанбеков Тимур Айдарбекович

«Использование больших трансплантатов левого латерального сектора печени у детей с низкой массой тела»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: академик РАН, профессор Готье С.В.

Жилкин Илья Владимирович

«Профилактика цитомегаловирусной инфекции у детей при трансплантации печени»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Цирульников О.М.

Закирьянов Артур Русланович

«Трансплантация сердца после ранее выполненных операций в условиях искусственного кровообращения»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Саитгареев Р.Ш.

Иванова Екатерина Сергеевна

«Значение анти-HLA антител в диагностике позднего острого и хронического отторжения трансплантата почки»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н. Столяревич Е.С.

Мещерин Сергей Сергеевич

«Эффективность мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при коррекции морфофункциональных нарушений в поврежденной почке (экспериментальное исследование)»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. биол. н., профессор Севастьянов В.И.

Муминов Илхомходжа Ибрагимович

«Клиническая эффективность и безопасность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов трансплантированного сердца»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: профессор РАН, д. м. н. Шевченко А.О.

Яблонский Павел Петрович

**«Децеллюляризованные матрицы митрального клапана
и направленная регенерация тканей в биологической модели»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Научные руководители: д. м. н. Резник О.Н., д. м. н., профессор Яшин С.М.

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 001.027.02

при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
имени академика Б.В. Петровского»,

утвержден приказом Рособрнадзора № 1925-1805 от 11.09.2009 г.

Полномочия совета подтверждены приказом Министерства образования
и науки РФ от 11 апреля 2012 г. № 105/нк:

– медицинские науки.

В диссертационном совете Д 001.027.02 при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по специальности **«трансплантология и искусственные органы»** защищена 1 диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Гуляев Владимир Алексеевич

**«Повышение эффективности трансплантации печени путем
совершенствования технологии изъятия и подготовки
трансплантата»**

14.01.24 – трансплантация и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Работа выполнена в ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научный консультант: член-корреспондент РАН, профессор, д. м. н. Хубутия М.Ш.

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 850.010.02

при ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»
Департамента здравоохранения г. Москвы,
утвержден приказом Министерства образования и науки
Российской Федерации от 23 сентября 2015 г. № 1136/нк:
– медицинские науки.

В Диссертационном совете Д 001.027.02 при ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы по специальности **«трансплантология и искусственные органы»** защищены 3 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Дмитриев Илья Викторович

«Ранние хирургические осложнения после трансплантации поджелудочной железы»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научный руководитель: член-корреспондент РАН, профессор Хубутя М.Ш.

Пономарев Иван Николаевич

«Оптимизация заготовки костного мозга от трупных доноров с бьющимся и небьющимся сердцем»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

14.01.17 – хирургия.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научные руководители: член-корреспондент РАН профессор Хубутя М.Ш., д. м. н. Боровкова Н.В.

Уткина Ирина Игоревна

«Применение микродиализной технологии в мониторинге и оценке функции нефротрансплантата в периоперационном периоде»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научные руководители: член-корреспондент РАН профессор Хубутя М.Ш., д. м. н. Журавель С.В.

**VIII. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
«ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ»,
ЗАЩИЩЕННЫХ В 2016 г.
в диссертационном совете
Д 208.055.01 при ФГБУ
«Федеральный научный центр
трансплантологии и искусственных
органов имени академика
В.И. Шумакова» Минздрава России**

**МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ: ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Климушева Н.Ф., Готье С.В.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Трансплантационные технологии являются высокоэффективными современными методами медицинской помощи больным с необратимой стадией хронических заболеваний жизненно важных органов. Накопленный более чем за пятидесятилетний период мировой опыт трансплантации органов, совершенствование хирургической техники, анестезиологического пособия и протоколов ведения периоперационного периода, достижения трансплантационной иммунологии, создание нормативной базы органного донорства позволили выработать основные принципы отбора доноров и реципиентов, варианты оперативного лечения, ведения больных в отдаленные сроки после трансплантации [Готье С.В., 2008].

Главными проблемами, ограничивающими продолжительность и качество жизни реципиентов, являются, с одной стороны, иммунологическая несовместимость донора и реципиента, проявляющаяся острым или хроническим отторжением трансплантата, с другой – нежелательные последствия иммуносупрессии (инфекции, опухоли и др.). Исследование тонких механизмов взаимоотношений донора и реципиента, разработка неинвазивных методов ранней доклинической диагностики осложнений, выявление факторов, влияющих на клинические результаты, и разработка путей минимизации их негативного воздействия – вот круг вопросов, являющихся предметом интенсивных исследований и еще требующих своего решения.

Выполнение высокотехнологичных операций трансплантации донорских органов сосредоточено в федеральных научных центрах или в ведущих медицинских центрах регионального уровня, обладающих современной материально-технической базой, высококвалифицированными медицинскими кадрами [Готье С.В., Хомяков С.М., 2013]. Свердловская область – крупный, экономически развитый и социально значимый ре-

гион Российской Федерации, с населением более 4 млн человек. Свердловская областная клиническая больница № 1 г. Екатеринбурга (СОКБ № 1) – единственное лечебное учреждение в Свердловской области и одно из немногих в Российской Федерации, которое оказывает медицинскую помощь методом трансплантации пациентам с необратимой стадией заболеваний почек, печени, сердца. Начиная с 1990 года в СОКБ № 1 выполнено 454 трансплантации почки, с 2005 года – 110 трансплантаций печени, с 2006 года – 36 трансплантаций сердца.

Если клиническую эффективность трансплантационных технологий в условиях крупных научно-исследовательских центров можно считать доказанной, то вопросы оптимизации и повышения эффективности оказания трансплантологической помощи пациентам с терминальной стадией заболеваний внутренних органов в условиях реальной клинической практики не изучались.

Актуальной задачей остается разработка комплексного подхода к улучшению клинических результатов трансплантации. Успехи клинической трансплантологии позволили приступить к решению проблем повышения качества жизни пациентов, живущих с трансплантированным органом, их адаптации в социум, возвращения к трудовой деятельности, к полноценным семейным отношениям. Установлено, что учет психологических факторов вносит существенный вклад в решение проблем здоровья и послеоперационного долголетия больных с терминальной стадией хронических заболеваний внутренних органов [Bunzel B., Laederach-Hofmann K., 2000; Van den Berg H. et al., 2005]; требуют решения клинко-психологические вопросы мотивационных и эмоционально-когнитивных характеристик реципиентов органов.

Цель исследования

На основании анализа опыта и клинических результатов трансплантации органов пациентам с терминальной стадией заболеваний почки, печени, сердца в Свердловской области разработать пути улучшения результатов и сформировать комплексный подход к повышению эффективности трансплантации в условиях региональной многопрофильной клиники.

Задачи исследования

1. Определить распространенность заболеваний сердца, печени, почек в терминальной стадии по данным обращаемости и госпитализации пациентов; оценить соотношение потребности и обеспеченности пациентов – жителей Свердловской области в трансплантологической помощи.
2. На основании результатов социально-психологического исследования оценить отношение населения и пациентов к донорству и

- трансплантации органов и охарактеризовать причины негативного отношения к проблеме среди различных групп респондентов.
3. Изучить ближайшие и отдаленные результаты и выделить донорские факторы, влияющие на клиническую эффективность трансплантации почки.
 4. Оценить клиническую эффективность, ближайшие и отдаленные результаты трансплантации печени и определить причины выбывания пациентов из листа ожидания трансплантации печени.
 5. Изучить ближайшие и отдаленные результаты трансплантации сердца и разработать подход к неинвазивной диагностике отторжения сердечного трансплантата.
 6. Охарактеризовать психоэмоциональный статус больных до и после трансплантации органов, влияние личностных психологических особенностей пациентов на клинические результаты трансплантации и разработать алгоритм психологической реабилитации пациентов после трансплантации органа.

Научная новизна

Впервые определены потребности в трансплантации органов и возможности их обеспечения в регионе РФ, разработана концепция и создана модель оказания высокотехнологичной трансплантологической медицинской помощи больным с неизлечимыми заболеваниями жизненно важных органов в условиях региональной многопрофильной клиники.

Впервые на основании результатов социально-психологического исследования охарактеризованы причины дефицита понимания проблемы трансплантации и органного донорства у различных групп населения, в том числе у медицинских работников; обоснована целевая аудитория и доказана необходимость системной работы по разъяснению вопросов трансплантации и органного донорства среди населения.

Разработаны пути повышения клинической эффективности ближайшего и отдаленного периодов трансплантации солидных органов: почки, печени, сердца, включающие учет донорских факторов, длительность нахождения пациентов в листе ожидания, разработку методов неинвазивной диагностики отторжения трансплантата.

Впервые выявлено, что нарушение структуры динамических изменений конфигурации левого желудочка трансплантированного сердца, связанное с развитием отторжения трансплантата, опережает появление традиционных эхокардиографических признаков отторжения.

Получены новые характеристики нарушений психоэмоционального статуса пациентов до и после трансплантации органов и данные о влиянии личностных, эмоционально-коммуникативных и поведенческих особенностей пациентов на успешность послеоперационного выздоров-

ления. Впервые разработана модель психологической адаптации и реабилитации пациента на этапах до- и посттрансплантационного лечения.

Практическая значимость

Работа направлена на повышение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с терминальной стадией хронических заболеваний почек, печени, сердца методом трансплантации солидных органов. Решение этой задачи основано на мультидисциплинарном обеспечении всего лечебно-реабилитационного процесса, включающего комплексную диагностику, современное хирургическое обеспечение, неуклонное выполнение организационных медико-технологических стандартов, психологическую реабилитацию пациентов и работу с их родственниками.

Разработаны методические рекомендации по внедрению модели оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным, имеющим неизлечимые заболевания солидных органов, в практику региональной многопрофильной клиники, в том числе посредством сотрудничества с медицинскими учреждениями соседних территорий.

Обоснован и апробирован комплексный подход к оказанию трансплантологической помощи больным, нуждающимся в пересадке донорского органа: от постановки в «лист ожидания» до отдаленного периода реабилитации.

Разработаны функциональные обязанности всех участников мультидисциплинарного трансплантологического процесса, а также формы их внутреннего (в рамках медицинского учреждения) и внешнего (работа с семьей и родственниками больного) взаимодействия.

Положения, выносимые на защиту

1. Потребность в трансплантации жизненно важных органов значительно превышает число выполняемых операций. Решение проблемы оптимизации и повышения эффективности оказания трансплантологической помощи на региональном уровне может быть осуществлено путем комплексного подхода, включающего обоснование клинической и экономической целесообразности трансплантации в сравнении с консервативным ведением больных с необратимой стадией заболеваний; формирование позитивного отношения населения и медицинских работников к донорству и трансплантации органов; совершенствование методов диагностики и лечения на до- и посттрансплантационных этапах; психологическую адаптацию и реабилитацию реципиентов и их ближайшего социального окружения.

2. Разработанная модель оказания трансплантологической помощи и опыт ее реализации в СОКБ № 1 доказывает возможность и эффективность трансплантации в условиях регионального многопрофильного стационара, позволяющей достичь длительного выживания и улучшить качество жизни пациентов с терминальной недостаточностью жизненно важных органов – сердца, почки, печени.
3. Разработана оригинальная методика определения функционального состояния сердечного трансплантата на основании динамических изменений геометрии левого желудочка трансплантированного сердца, связанных с морфологическими изменениями миокарда и опережающих появление традиционных эхокардиографических признаков отторжения, что может служить основанием для разработки метода ранней неинвазивной диагностики отторжения трансплантата.
4. Психологическая адаптация и реабилитация реципиентов – важный фактор повышения эффективности операций и улучшения качества жизни реципиентов. Модель психологической адаптации и реабилитации реципиентов должна быть основана на принципах непрерывности, комплексности, доступности, гибкости и реализована на трех уровнях: формирование организационной культуры лечебного учреждения; развитие форм совместной деятельности участников трансплантологической бригады; психокоррекция и психотерапия реципиентов и ближайшего социального окружения на протяжении всего лечебного процесса.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город». Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах кардиохирургии, клинической психологии, хирургии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; на кафедре общей и клинической психологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, на факультете клинической психологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре клинической психологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 47 работ, из них 23 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Издано методическое пособие «Иммунологические методы в подборе пары «донор–реципиент» при трансплантации почки».

Методы исследования и характеристика исследуемых групп

Характеристика групп, включенных в исследование (всего 1393 человека) представлена ниже.

1. Пациенты листов ожидания за 2014 год ($n = 301$, табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов листов ожидания за 2014 год

Вид трансплантации	Количество пациентов	Диагноз	Мужчины	Женщины	Средний возраст
Аллотрансплантация почки (АТП)	196	Хроническая болезнь почек (ХБП)	111 (56,6%)	85 (43,4%)	$39,0 \pm 8,5$
Ортотопическая трансплантация печени (ОТП)	67	Цирроз печени (ЦП)	27 (40,3%)	40 (59,8%)	$39,8 \pm 8,3$
Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС)	38	Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)	34 (89,5%)	4 (10,5%)	$41,0 \pm 8,9$

2. Реципиенты почки, печени, сердца ($n = 574$). Клинико-демографическая характеристика этих пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов – реципиентов органов

Вид трансплантации, период	Количество реципиентов	Мужчины	Женщины	Средний возраст
АТП (1990–2014 гг.)	454	278 (61,2%)	176 (38,8%)	$37,5 \pm 8,1$
ОТП (2005–2014 гг.)	88	36 (40,9%)	52 (59,1%)	$45,6 \pm 8,7$
ТС (2006–2014 гг.)	32	29 (90,6%)	3 (9,4%)	$48,4 \pm 8,6$

3. Эффективные доноры органов ($n = 157$). Среди доноров преобладали мужчины – 107 чел. (68,1%), женщин-доноров – 50 чел. (31,9%). Средний возраст доноров составил $42,0 \pm 10,3$ года, т. е. это лица трудоспособного возраста. Основной причиной диагностики смерти мозга у доноров была острая церебральная недостаточность как результат фатального острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы, в равном соотношении.
4. Отношение к донорству и трансплантации органов оценивали среди жителей Свердловской области ($n = 193$, в том числе 81 преподаватель вуза), медицинских работников ($n = 168$, 82 врача и 86 медсестер).

Обследование пациентов, включенных в лист ожидания, и реципиентов органов включало клинический осмотр с использованием инструментальных методов, консультации специалистов: эндокринолога, окулиста, невролога, кардиолога, медицинского психолога, психотерапевта. Лабораторные методы включали химико-микроскопические, гематологические, биохимические, гемостазиологические, иммунологические, иммунохимические и молекулярно-биологические исследования. Для определения индивидуальной совместимости доноров и реципиентов использовали комплементзависимый микролимфоцитотоксический тест (кросс-матч), а также HLA-типирование доноров и реципиентов молекулярно-биологическим методом высокого разрешения. При необходимости выполняли бактериологическое исследование (посевы отделяемого из зева, носа, влагалища; мочи, мокроты).

Для диагностики отторжения трансплантата проводили морфологические исследования биоптатов почки, печени, сердца.

Клинико-психологические исследования пациентов, нуждающихся в трансплантации, и реципиентов органов проводили с помощью методов, принятых в клинической психологии и психологии личности: структурированная клиническая беседа, тест Г. Роршаха, методика измерения самооценки Дембо–Рубинштейн, тест рисования человеческой фигуры Махвер–Гудинаф, шкалы самооценки тревоги и депрессии А. Бека, опросники исследования образа тела SIBID и BIQLI Т. Кэша.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием лицензионной программы SPSS 16. Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критериев Шапиро–Уилка и Д’Агостино.

Нормально распределенные признаки приведены в виде средних значений и стандартных отклонений, остальные – в виде медианы и границ межквартильного интервала. Качественные признаки представлены в виде абсолютных наблюдаемых частот и их долей в процентах.

Сравнительный анализ нормально распределенных количественных признаков выполнен с помощью критерия Стьюдента–Уэлча или однофакторного дисперсионного анализа, прочие сравнивались критериями Манна–Уитни или Крускала–Уоллиса. Качественные признаки сравнивались критериями χ -квадрат или Фишера. Для множественных сравнений применялась процедура Холма.

Результаты исследования

Организационные и социально-психологические аспекты донорства органов в Свердловской области

В Свердловской области, начиная с первой трансплантации почки в 1990 году и по настоящее время, СОКБ № 1 самостоятельно проводит работу по организации донорства органов.

Отделение органного донорства (отделение хирургического изъятия органов и тканей при СОКБ № 1) работает на территории Свердловской области (194,3 тыс. кв. км) с населением более 4 млн человек, с 47 лечебными учреждениями не ниже III уровня, но по факту только 5 из них являются донорскими базами. За период 2005–2014 гг. отделением органного донорства обследовано 783 потенциальных донора, из них 157 (20,1%) стали эффективными: состоялись эксплантация и последующая трансплантация органов. Из 157 эффективных доноров в 100 случаях (63,7%) изъятие органов было мультиорганным.

За период анализа эффективных доноров органов (2005–2014 гг.) количество пересадок органов в год увеличилось с 31 (2005 г.) до 56 операций (2014 г.). Увеличение количества трансплантаций почти в 2 раза произошло не столько за счет увеличения количества эффективных доноров органов (17 в 2005 г. и 23 в 2014 г.), сколько за счет увеличения количества мультиорганных изъятий (2 в 2005 г. и 22 в 2014 г.). Количество изъятых органов от одного донора в 2014 г. составило 3,2 органа. С 2005 г. в 100% случаев эксплантация органов проводилась по констатации смерти мозга.

Динамика роста трансплантаций органов и взаимосвязь с донорской активностью отражены на рис. 1.

Несмотря на достижение определенной стабильности, реальные результаты работы уступают таковым в Российской Федерации и не позволяют обеспечить потребности населения области в оказании трансплантологической помощи пациентам с необратимой стадией заболеваний внутренних органов. Количество эффективных доноров в 2014 г. в Свердловской области было 5,3 на 1 млн населения; для сравнения: в РФ – 2,9, в Москве – 9,3, а в Испании – 35 доноров на 1 млн населения. Потребность населения области в оказании трансплантологической помощи пациентам с необратимой стадией заболеваний солидных органов в полном объеме не обеспечена. Часть потенциальных доноров не становятся эффективными, происходят потери доноров и органов.

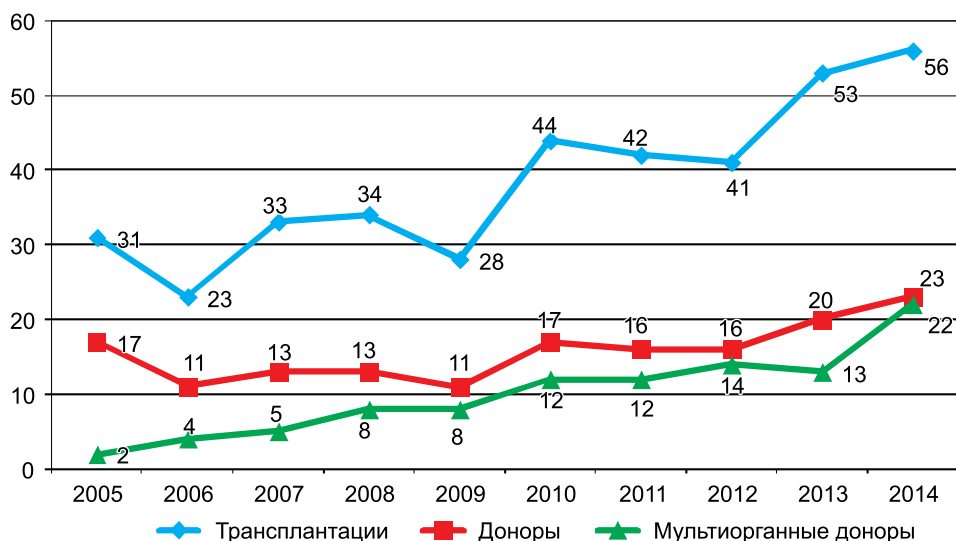


Рис. 1. Трансплантационная и донорская активность СОКБ № 1 за период 2005–2014 гг.

Обращает на себя внимание высокий уровень инфицированности потенциальных доноров – в 27% случаев отказ от работы по донорству был обусловлен наличием инфекции (гепатиты В и С, ВИЧ, туберкулез, сифилис), что сопоставимо с данными Московского координационного центра органного донорства [Минина М.Г., 2011]. В 6% случаев возникали парамедицинские противопоказания (потенциальный донор – житель другой страны и т. д.).

Созданная модель организации донорской службы в Свердловской области, включающая наличие отделения органного донорства на базе трансплантационного центра в многопрофильном стационаре, назначение в стационарах города и области ответственных лиц за работу по донорству (трансплантационных координаторов – заведующих ОРИТ), взаимодействие с другими трансплантационными центрами в пределах региона (Челябинск, Уфа) позволяют оказывать трансплантологическую помощь пациентам с терминальной стадией заболеваний внутренних органов в условиях региональной многопрофильной клиники.

В 2005–2012 гг. с помощью специально разработанных анкет были изучены основные социально-психологические тенденции отношения населения к донорству и трансплантации органов в Свердловской области. Исследование и анкеты получили одобрение локального этического комитета СОКБ № 1. Анкетирование различных по социально-профессиональному статусу и уровню образования групп населения проводилось анонимно. Для проведения исследования были разработаны 4 вида анкет. Анкеты содержали общие для всех респондентов вопросы и специфич-

ные для каждой группы. Всего было опрошено 464 человека. Общая характеристика групп представлена в табл. 3.

Таблица 3

Общая характеристика групп респондентов

Участники исследования	Средний возраст	Женщины, %	Имеют высшее образование, %	Вероисповедание				Женаты/ замужем, %	Имеют детей, %
				Христиане, %	Мусульмане, %	Другое, %	Не указали, %		
Врачи (n = 82)	40,6 ± 10,6	41,9	100,0	53,2	6,5	0	40,3	67,7	69,4
Медицинские сестры (n = 86)	43,6 ± 12,8	100	0	66,7	6,1	0	27,3	30,3	56,1
Преподаватели вуза (n = 81)	43,4 ± 14,9	57,4	100,0	36,1	0	0	63,9	60,7	57,4
Сотрудники вспомогательных служб (n = 112)	44,6 ± 14,9	80,2	32,6	76,7	1,2	1,2	20,9	64,0	84,9
Пациенты листов ожидания (n = 32)	43,6 ± 11,4	50,0	50,0	62,5	4,2	0	33,3	70,8	62,5
Реципиенты органа (n = 71)	42,4 ± 10,6	42,6	25,9	70,4	0	0	29,6	83,3	88,9
Все респонденты	42,7 ± 12,5	62,0	51,4	60,9	3,0	0,2	35,9	62,8	69,9

В целом анкетирование выявило недостаточные знания о донорстве и трансплантации органов у представителей всех групп. Так, оказалось, что с законодательной базой трансплантологии знакомы 45,2% врачей, 45,5% медсестер, 44,3% преподавателей, 55,8% прочего населения, 66,7% пациентов до трансплантации и 77,8% после трансплантации.

Большинство респондентов положительно относятся к посмертному органному донорству взрослых (80,6% врачей, 69,7% медсестер, 67,2% преподавателей вуза, 81,4% прочего населения, 95,8% пациентов, ожидающих трансплантацию).

При этом одобряют детское органное донорство только 24,2% врачей, 31,8% медицинских сестер, 37,7% преподавателей вуза, 31,4% прочего населения, 29,2% пациентов до трансплантации и 14,8% после трансплантации. Предоставить для трансплантации свои органы согласны половина респондентов – 53,2% врачей, 34,9% медсестер, 44,3% преподавателей вуза, 60,5% прочего населения. Значительно меньшее количество

респондентов готовы предоставить после смерти для донорства органы ребенка или родственника. Готовы к такому пожертвованию органов детей / родственника 17,7 и 14,5% врачей, 19,7 и 27,3% медсестер, 11,5 и 9,8% преподавателей вуза, 23,3 и 25,6% прочего населения.

Выявлена общая тенденция, отражающая консерватизм общественного сознания в целом по отношению к донорству и трансплантации органов, недоверие к официальной медицине, юридическому, правовому регулированию вопросов органного донорства.

Причины негативного отношения к донорству и трансплантации органов респондентов приведены в табл. 4.

Таблица 4

Причины негативного отношения к донорству и трансплантации органов пациентов и населения (%)

	Преподаватели вуза (n = 81)	Прочее население (n = 112)	Пациенты листа ожидания (n = 32)	Реципиенты органов (n = 71)
Отсутствие информированности по вопросам донорства и трансплантации органов	72,1	66,3	66,7	81,5
Отсутствие уверенности в добросовестности и законности действий при заборе органов	78,7	48,8	29,2	27,8
Сомнение в результативности пересадки органов	39,3	37,2	45,8	27,8
Убежденность в неприкосновенности тела после смерти	34,4	29,1	37,5	5,6

У населения формируется положительное отношение к посмертному забору органов, если они знают, что их врачи также готовы стать донорами. Концепция донорства, в первую очередь, должна быть принята и усвоена медицинским персоналом.

Наиболее частой причиной негативного отношения к донорству и трансплантации органов у медицинских работников является сомнение в должном контроле над соблюдением юридической законности: на это указывают 16,1% врачей и 30,3% медсестер. Среди других причин негативного отношения к трансплантации органов медработники назвали: религиозные убеждения – 1,6% врачей и 27,3% медсестер; личные убеждения в неэтичности данной процедуры – 3,2% врачей и 22,7% медсестер; желание сохранить неприкосновенность тела после смерти – 3,2% врачей и 22,7% медсестер.

Респонденты, негативно настроенные к органному донорству, готовы письменно оформить отказ от посмертного изъятия у них органов: 8,5% врачей и 23,2% медсестер. При этом 13,4% врачей не исключают возможности изменения отношения к этой проблеме, если потребуется пересадка органа им самим или их близким.

Результаты социально-психологического исследования медицинских работников были подвергнуты дополнительной математической обработке, которая позволила выделить основные факторы (их значение укладывается в доверительный интервал 0,95) отношения к донорству и трансплантации органов. Фактором-индикатором оказался ответ на вопрос об отношении к детскому посмертному донорству. Если 92% опрошенных не возражают против посмертного донорства органов взрослых, то лишь 40% из них готовы на посмертное донорство органов детей. Таким образом, вопрос о детском донорстве является для большинства респондентов проблемным, эмоциональным, и ответ на него свидетельствует об истинном отношении к трансплантации.

Результаты исследования свидетельствуют об общей консервативной тенденции у респондентов в отношении донорства и трансплантации органов. Для повышения эффективности работы по донорству и трансплантации органов необходимы организационные мероприятия в ЛПУ города и области, повышение доверия к коллегам, планомерная информационная работа для населения с целью формирования позитивного отношения к операциям трансплантации органов для пациентов с терминальной стадией заболеваний внутренних органов.

Клиническая эффективность трансплантации почки

Заболеваемость болезнями мочеполовой системы (МПС) в Свердловской области представлена в табл. 5 (данные МИАЦ МЗ СО от 2014 года).

По данным статистики, гломерулярные и тубулоинтерстициальные болезни почек составляют 17,3% (впервые выявленные – 6,8%) в структуре всех случаев болезней МПС, почечная недостаточность – 0,7% (впервые выявленная – 0,2%).

Аналогичные результаты получены при анализе заболеваемости болезнями мочеполовой системы за период 2010–2014 гг. на основании изучения случаев госпитализации в СОКБ № 1 (данные ТФОМС СО). Всего за период 2010–2014 гг. в стационаре СОКБ № 1 было пролечено 25 490 больных с болезнями МПС. Среди них также преобладали пациенты с тубулоинтерстициальными болезнями почек – 3402 случая (13,3%) от всех пролеченных с болезнями МПС за этот период. На втором месте – гломерулярные болезни почек – 2049 случаев (7,9%). Пациенты с другими болезнями почек составили 1053 чел. (4,1%); врожденные аномалии почек – 119 чел. (0,5%); больные с почечной недостаточностью – 2215 случаев (8,7%); пациенты с терминальной ХПН – 1706 чел. (6,7%).

Таблица 5

**Заболеваемость болезнями мочеполовой системы
в Свердловской области**

	Случаи заболеваний		Состоит под диспансерным наблюдением	Заболеваемость (на 1000 населения)	
	Все случаи	Впервые выявленные		Общая	Первичная
Болезни мочеполовой системы	362 747	182 284	92 600	87,4	43,9
Из них: гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почки и мочеточника	62 638 (17,3%)	12 361 (6,8%)	29 767	15,1	3,0
Почечная недостаточность	2504 (0,7%)	352 (0,2%)	1967	0,6	0,1

Таким образом, больные с терминальной ХПН – 1706 чел., или 6,7% от всех больных, госпитализированных за этот период с болезнями МПС, являлись потенциальными кандидатами для включения в лист ожидания трансплантации почки.

Потенциальными реципиентами почки являются пациенты диализных центров. В 2014 году диализ получали 1212 пациентов с ХБП, при этом 235 больным (19,4%) терапия диализом начата впервые. Некоторые существенные показатели нефрологической службы Свердловской области за 2014 г. (по данным МИАЦ МЗ СО): количество диализных мест на 1 млн населения Свердловской области составляет 46,7; количество больных, получающих гемодиализ на 1 млн населения в области – 269, перитонеальный диализ – 10; количество больных с трансплантированной почкой на 1 млн населения Свердловской области – 36.

Максимальное количество ожидающих трансплантацию почки и состоящих в листе ожидания было с 2010 г. по 2014 гг. – ежегодно около 200 больных (187–196 чел.). Так, в 2014 г. пересадку почки ожидали 196 больных с терминальной ХПН различного генеза, из них было 111 (56,6%) мужчин и 85 (43,4%) женщин. Средняя продолжительность диализа до АТП составляла $27,02 \pm 1,4$ мес. (около 2 лет). Максимальный срок диализа до АТП был 162 мес. (13,5 года).

С 1990 г. по 2014 г. выполнено 454 аллотрансплантации почки. Среди пациентов, перенесших операцию АТП, было 278 мужчин (61,2%) и 176 (38,8%) женщин. Средний возраст пациентов на момент пересадки почки – $37,8 \pm 13,6$ года. Основное количество АТП выполнено с использованием почки посмертных доноров – 446 случаев (98,2%); трансплантаций

от живых родственных доноров – всего 8 (1,8%). Первичных трансплантаций почки было 442 (97,4%), повторных – 12 (2,6%).

Проведен анализ результатов трансплантации почки в сравнении за два десятилетия: 1995–2004 гг. и 2005–2014 гг. (первые пять лет становления технологии АТП операции были единичными и не анализировались). С 1995-го по 2014 г. трансплантация почки проведена 414 пациентам.

Сравнительная характеристика операций за два десятилетия представлена в табл. 6.

Таблица 6

Сравнительная характеристика операций аллотрансплантации почки (1995–2004 гг. и 2005–2014 гг.)

Характеристика операции	1995–2004 гг.	2005–2014 гг.	Всего
Количество	155	259	414
Почка от посмертного донора	152	251	403
Почка от родственного донора	3	8	11
Первичная АТП	153	254	407
Ретрансплантация	2	5	7

Во втором десятилетии количество операций по пересадке почки увеличилось; преобладали первичные трансплантации от посмертного донора; в 2 раза увеличилось число пересадок от родственного донора.

Для типирования антигенов системы HLA с 1992 г. применялся серологический метод с использованием специфических сывороток («Гисанс», Россия); с 2002 г. – молекулярно-генетический метод со специфическими реагентами («Protrans», Германия).

В качестве индукционной терапии интраоперационно вводился солумедрол 500–1000 мг парентерально, а с 2003 года – моноклональные антитела (базиликсимаб и даклизумаб). В послеоперационном периоде использовались три протокола иммуносупрессивной терапии (ИМСТ): 1) циклоспорин + преднизолон + азатиоприн – 106 пациентов (25,6%); 2) циклоспорин + преднизолон + микофенолат – 253 пациента (61,1%); 3) такролимус + преднизолон + микофенолат – 55 пациентов (13,3%). С 2012 года используется протокол с отменой стероидов.

Были изучены факторы, связанные с донором почки, и их значение для исхода трансплантации. С учетом изученных факторов и при помощи многофакторного анализа проведено прогнозирование исходов АТП для реципиента и аллотрансплантата.

Прогнозирование исхода АТП для реципиента

Построена прогностическая модель логистической регрессии исхода АТП в зависимости от донорских факторов: возраста, пола, причины

смерти, типа забора органа, объема перфузата при перфузии донорской почки, длительности пребывания донора в ОРИТ, показателей гемодинамики, концентрации натрия в плазме крови, длительности консервации трансплантата и др. Выделено два значимых предиктора:

- а) уровень натрия сыворотки донора: чем ниже натрий, тем больше риск осложнений для жизни пациента через вероятную потерю РАТ ($p = 0,042$);
- б) тип забора донорской почки: благоприятен мультиорганный тип ($p = 0,014$).

Прогнозирование исхода АТП для трансплантата

С помощью логистической регрессии выявлено четыре значимых предиктора исхода АТП для почечного трансплантата:

- а) тип забора донорского органа ($p = 0,042$);
- б) натрий сыворотки донора ($p = 0,016$);
- в) объем перфузата и длительность перфузии донорской почки ($p = 0,016$): чем больше объем раствора и дольше время перфузии почек, тем лучше прогноз для функционирования трансплантата;
- г) время пребывания донора в ОРИТ ($p = 0,032$): чем больше время пребывания донора в ОРИТ, тем хуже прогноз для статуса трансплантата.

Проведен анализ причин летальных исходов пациентов, перенесших трансплантацию почки. Всего за 20 лет выполнения программы трансплантации почки умерли 69 пациентов – 16,7% от всех пациентов, перенесших трансплантацию почки с 1995-го по 2014 г. (388 чел.). Выделены следующие основные причины летальных исходов.

1. Инфекционные осложнения – 26 случаев (37,7%): пневмония, сепсис, туберкулез легких, абсцесс легкого.
2. Кардиоваскулярные осложнения – 15 случаев (21,7%): острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, внезапная смерть (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения.
3. Хирургические осложнения (кровотечения) – 7 случаев (10,1%). Источниками кровотечений были: сосудистые анастомозы трансплантата, разрыв трансплантата, желудочно-кишечное кровотечение. Все кровотечения наблюдались в раннем послеоперационном периоде (до 6 недель после АТП).
4. Иные причины летальных исходов – 9 случаев (13,1%). Среди них: перитонит, странгуляционная кишечная непроходимость.
5. Причина смерти неизвестна – 12 случаев (17,4%).

Выживаемость пациентов составила: 10-летняя – 64%, 20-летняя – 43%; трансплантата: 10-летняя – 48%, 20-летняя – 41%. Основные причины потерь ренальных аллотрансплантатов – смерть пациента с функционирующим трансплантатом (37,2%) и хроническая трансплантационная нефропатия (35,3%).

Проведен сравнительный анализ выживаемости пациентов после АТП и продолжительности функционирования трансплантата также за два периода: 1995–2004 гг. и 2005–2014 гг. Выживаемость пациентов, прооперированных в течение первого десятилетия: годовичная – 63%, 5-летняя – 50%, 10-летняя – 36%. При этом срединное время выживаемости больных после АТП составило 66 мес. (5,5 года). Выживаемость пациентов, прооперированных в период 2005–2014 гг., составила: годовичная – 86%, 5-летняя – 83%, 10-летняя – 81%, при срединном времени выживаемости – 150 мес. (12,5 года). Данные различия оказались статистически достоверными ($p < 0,001$) (рис. 2).

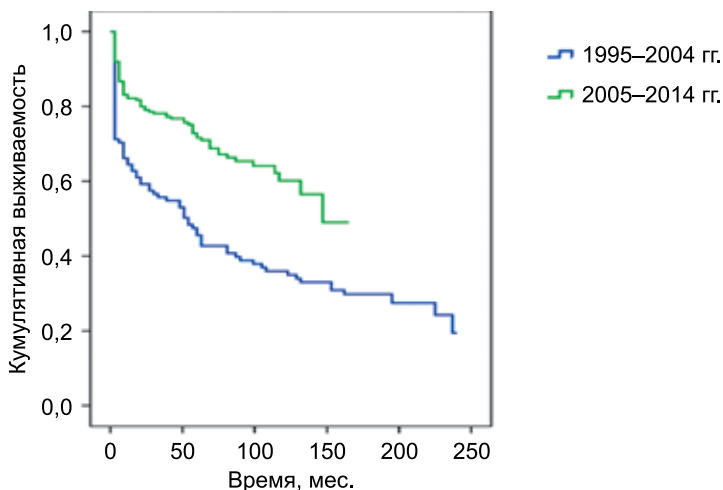


Рис. 2. Выживаемость пациентов после АТП (период 1995–2004 гг. и 2005–2014 гг.)

Обнаружено также достоверное увеличение продолжительности функционирования трансплантата почки в период 2005–2014 гг.: однолетняя – 81%, 5-летняя – 69%, 10-летняя – 63% (срединное время выживаемости РАТ – 150 мес.). Сравнение статистически достоверно ($p < 0,001$ в сравнении с 1992–2001 гг.).

Анализ экономической эффективности показал, что трансплантация почки и ближайший послеоперационный период не менее затратны, чем терапия диализом пациента в течение года. Однако, начиная с периода после выписки пациента из стационара, первого года наблюдения и особенно второго, экономические затраты снижаются, т. е. трансплантация почки экономически эффективна (рис. 3).

Таким образом, трансплантация почки является высокоэффективным методом заместительной почечной терапии, обеспечивающим длительную выживаемость пациентов. Основными причинами летальных исхо-

дов после АТП в СОКБ № 1 явились инфекционные и кардиоваскулярные осложнения.

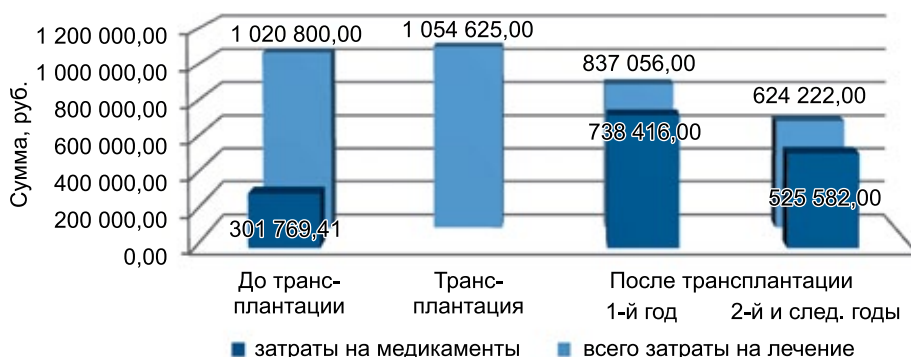


Рис. 3. Затраты на заместительную терапию диализом, трансплантацию почки, ведение пациента в первый и второй годы после трансплантации почки

Значимое улучшение результатов АТП, выполненных на базе СОКБ № 1 в 2005–2014 гг., связано с улучшением иммунологического подбора пары «донор–реципиент», диагностики осложнений, современными схемами иммуносупрессивной терапии, накоплением хирургического опыта и опыта ведения пациентов с трансплантированной почкой.

Приоритетными направлениями для улучшения результатов АТП являются предупреждение инфекционных и кардиоваскулярных осложнений, а также дальнейшее совершенствование иммуносупрессивной терапии. При планировании операции трансплантации почки следует учитывать факторы, связанные с донором и являющиеся предиктором исхода трансплантации.

Клиническая эффективность трансплантации печени

При анализе заболеваемости органов пищеварения у населения Свердловской области в 2014 году самый высокий ее уровень отмечен у пациентов с болезнями печени и желчевыводящих протоков – 21,2%. При анализе смертности от заболеваний органов пищеварения в Свердловской области установлено, что основную массу умерших больных составляли пациенты с терминальной стадией хронических заболеваний печени. В 2013 году из общего числа 2982 случаев смерти от болезней органов пищеварения 2474 больных умерли от заболеваний печени (81,30%); в 2014 году из общего числа 3232 чел. умерших 2878 случаев составляли больные с заболеваниями печени (89,0%).

В структуре пролеченных больных в областном гепатологическом центре с 2010-го по 2014 г. возросло количество пациентов с циррозом

печени: с 345 чел. до 517 чел. в год, прирост составил 172 чел. (33,3%). Количество пролеченных больных с другими болезнями печени (болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, альвеококкоз, болезнь Гоше, первичный тромбоз воротной вены) существенно не изменилось: 139 чел. в 2010 г. и 147 в 2014 г. (прирост 8 чел. – 5,4%).

Этиология цирроза печени у больных, госпитализированных в 2014 году в областной гепатологический центр: в 40,3% цирроз печени являлся исходом хронического вирусного гепатита: гепатита С – 211 чел. (26,8%) и В + Д – 102 чел. (13,0%). Большая доля принадлежала также первичному билиарному циррозу – 205 больных (26,1%). В 149 (19,0%) случаях ЦП был исходом стеатогепатита; у 40 больных (5,1%) – токсического гепатита. 47 больных (5,9%) госпитализированы по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, 32 человека (4,1%) по поводу других болезней печени (альвеококкоз, болезнь Коновалова–Вильсона, гемангиомы).

Большое значение в технологии трансплантации печени имеет ведение больных с циррозом печени, включенных в лист ожидания. За период 2005–2014 гг. 1125 больных ЦП рассматривались как потенциальные кандидаты для включения в ЛО. По степени тяжести 973 чел. (86,5%) имели класс В и С по Чайлд–Пью и 152 чел. (13,5%) – класс А.

В классе А основную долю составили больные, которые перенесли пищеводное и/или желудочное кровотечение как следствие портальной гипертензии – 124 чел. (81,6%); у 12 чел. (7,9%) была выявлена ГЦК; 10 чел. (6,6%) – больные, имевшие более 15 баллов по шкале MELD; 6 чел. (3,9%) – пациенты с альвеококкозом печени с поражением обеих долей, что не позволяло применить хирургические методы лечения (частичную резекцию доли или гемигепатэктомию).

После исключения пациентов, имевших противопоказания для включения в ЛО трансплантации печени, было включено в лист ожидания 504 больных (44,8% от всех потенциальных кандидатов на включение в ЛО – 1125 чел.).

За анализируемый период умерли 162 (32,1%) больных из ЛО: среди них 158 чел. (97,5% от всех умерших из ЛО) – от осложнений ЦП и четверо больных (2,5%) – от других причин. Из листа ожидания выбыло 187 больных (37,1%): из них у 175 чел. (34,7%) за время нахождения в ЛО появились осложнения основного заболевания или другая патология, ставшие противопоказаниями для трансплантации печени, и 12 больных (2,4%) отказались от операции (сомнения в прогнозе своего заболевания и эффективности операции).

На начало 2014 года ожидали операцию 67 чел. (13,3% от ЛО за весь период). В общей сложности из ЛО выбыли 69,2% больных (32,1% умерших и 37,1% выбывших из-за осложнений). Следовательно, чем дольше пациент находится в листе ожидания, тем меньше для него вероятность проведения трансплантации.

С 2005 г. по 2014 г. в СОКБ № 1 выполнено 92 трансплантации печени 88 больным. В 4 случаях операции проводились повторно (ретрансплантация) в связи с быстрым развитием рецидива цирроза печени в трансплантате. Из реципиентов печени было 36 (40,9%) мужчин и 52 (59,1%) женщины.

Выживаемость пациентов после ОТП в течение трех месяцев составила 91,8%, одного года – 74,3%, 5-летняя – 56,7%. Максимальное время наблюдения пациентов, перенесших трансплантацию печени в СОКБ № 1, составляет 9 лет (по 2014 год), выживаемость на этот период – 40% (рис. 4).

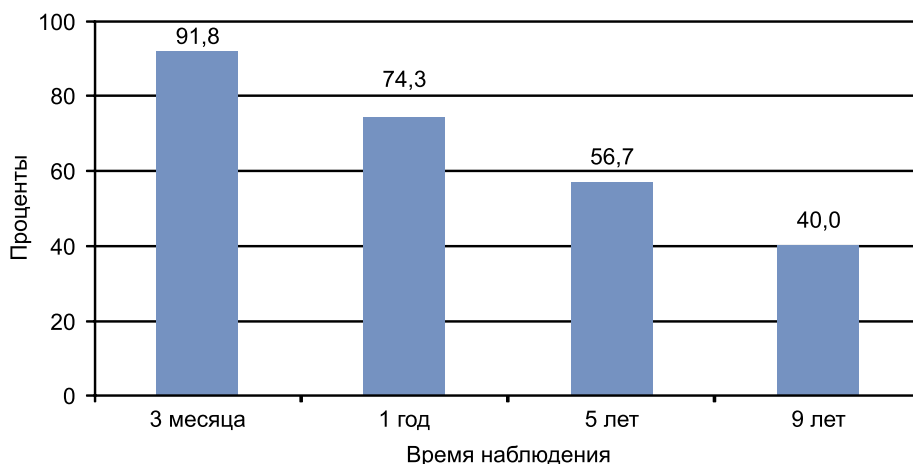


Рис. 4. Выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию печени (%)

Проведен сравнительный анализ результатов трансплантации печени больным, страдающим циррозом печени, за два пятилетних периода: 2005–2009 гг. и 2010–2014 гг. (табл. 7).

Из таблицы видно, что количественные и качественные показатели трансплантаций печени во втором пятилетии значительно улучшились.

За период 2005–2009 гг. выполнено 26 пересадок печени, что составило 28,3% от всех операций за время существования технологии в СОКБ № 1. За период 2010–2014 гг. трансплантаций печени было 66 (71,7% от всех ОТП), что на 43,4% превышает количество ОТП за предыдущее пятилетие. С увеличением количества пересадок печени, с накоплением хирургами опыта выполнения трансплантаций менялись и качественные показатели. Так, сократилось время оперативного вмешательства, уменьшилась интраоперационная кровопотеря, сократилось количество послеоперационных осложнений на 32,4%; снизилась послеоперационная летальность на 6,7%. Различия были достоверными по всем параметрам,

кроме послеоперационной летальности ($p = 0,368$), хотя в процентах она уменьшилась (16,5 и 9,8% соответственно).

Таблица 7

**Результаты трансплантации печени в СОКБ № 1
(2005–2009 гг. и 2010–2014 гг.)**

Показатели	Период 2005–2009 гг.	Период 2010–2014 гг.	p
Количество выполненных трансплантаций печени	26	66	
Продолжительность операции (мин)	484 (27,4)	436 (61,6)	<0,001
Средняя кровопотеря во время операции (мл)	1999 (198,2)	1315 (702,2)	<0,001
Послеоперационные осложнения (%):	61,3	28,9	0,004
– билиарные	21,3	7,3	
– сосудистые	18,0	9,1	
– другие	22,0	12,5	
Послеоперационная летальность (%)	16,5	9,8	0,368

За весь период наблюдения пациентов после ОТП умерли 17 человек (19,3% от всех оперированных), из них было 11 женщин (12,5% от оперированных больных) и 6 мужчин (6,8%). Основные причины летальных исходов:

1. Инфекционные осложнения: 8 случаев из всех умерших (47,1%), среди них: субтотальная абсцедирующая пневмония, сепсис; фибринозно-гнойный перитонит, из них как следствие несостоятельности гепатикоюноанастомоза и гнойного холангита в одном случае причиной перитонита была острая обтурационная кишечная непроходимость.
2. Хирургические осложнения. В двух случаях (11,7%) смерть реципиентов печени наступила в связи с несостоятельностью сосудистого анастомоза, развитием множественных некрозов печени. В трех случаях (17,6%) причиной летального исхода было кровотечение: разрыв трансплантата и геморрагический шок (результат бытовой травмы) в одном случае (5,9%), в двух случаях (11,8%) геморрагический шок явился следствием интраоперационной кровопотери; при этом у одной пациентки это была ретрансплантация печени спустя шесть лет после первичной ОТП.
3. Другие причины: 4 случая (23,6%) – рецидив цирроза печени в трансплантате (спустя 9 лет после ОТП), развитие печеночной не-

достаточности; в одном случае это первично нефункционирующий трансплантат; еще в одном смерть наступила от воздушной эмболии интраоперационно; у одного пациента с альвеококкозом печени степень поражения во время операции не позволила продолжить оперативное вмешательство.

Результаты анализа экономической эффективности трансплантации печени представлены на рис. 5.



Рис. 5. Затраты на лечение пациента с циррозом печени до операции, на трансплантацию печени, ведение пациента в первый и второй годы после трансплантации печени

Технология трансплантации печени затратна, однако расходы на ведение пациента после ОТП снижаются со второго года наблюдения, в том числе на медикаменты, то есть трансплантация печени кроме клинической стороны предпочтительна и экономически.

Таким образом, в Свердловской области отмечен высокий уровень заболеваемости населения болезнями печени и желчевыводящих протоков; смертности от заболеваний органов пищеварения, при этом основную массу умерших больных составляли пациенты с терминальной стадией хронических заболеваний печени. В 40,3% случаев цирроз печени являлся исходом хронического вирусного гепатита: гепатита С – 211 чел. (26,8%) и В + Д – 102 чел. (13,0%).

Ведение ЛО трансплантации печени предполагает динамическую оценку степени тяжести состояния больного и класса неотложности выполнения операции, своевременное и максимально эффективное выявление и лечение развивающихся в процессе ожидания тяжелых осложнений цирроза печени, тщательный подбор реципиента для предстоящей трансплантации.

Низкая эффективность консервативной специализированной помощи больным ЦП делает крайне важным внедрение эффективных высокотехнологичных методов лечения данной патологии, к которым относится трансплантация печени.

Несмотря на рост количества выполняемых трансплантаций печени жителям Свердловской области, нуждающимся в этом виде высокотехнологической помощи, их недостаточно. Расчет потребности в пересадках печени на 1 млн населения составляет 18,6 операции в год (5,0 на 1 млн населения в настоящее время). Необходимо увеличение количества выполняемых операций трансплантации печени, внедрение других видов пересадки печени (родственная, сплит-трансплантация).

Клиническая эффективность ортотопической трансплантации сердца

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место в структуре заболеваемости жителей Свердловской области и составляют 38,0% (данные МЗ СО, 2014 г.). Анализ заболеваемости болезнями системы кровообращения за период 2010–2014 гг. на основании изучения случаев госпитализации в кардиологическое отделение СОКБ № 1 (данные ТФОМС СО) показал, что статистика не располагает истинными цифрами о числе больных с терминальной сердечной недостаточностью. За указанный период в кардиологическом отделении больные с кардиомиопатией ишемической и дилатационной в общей сложности составили 7,8% (429 чел.).

За период с 2006 года по 2014 год обследовано 269 больных – кандидатов для включения в ЛО трансплантации сердца. После обследования по протоколу, исключения больных, имевших противопоказания к операции, в ЛО трансплантации сердца было включено 189 пациентов: преобладали мужчины – 171 чел. (90,5%) и 18 женщин (9,5%) ($p < 0,001$). Это лица трудоспособного возраста, оптимальные для социальной реабилитации: средний возраст мужчин на момент включения в ЛО составил $46,7 \pm 8,7$ года, женщин – $37,9 \pm 9,9$ года.

Показанием для выполнения операции ТС являлась терминальная стадия ХСН, резистентная к медикаментозной терапии (ХСН III и IV ФК, NYHA) с частыми декомпенсациями, требующими повторного стационарного лечения. III ФК был у 24 (75,0%), IV ФК – у четырех человек (12,5%), четырем пациентам (12,5%) исследование не проводилось ввиду тяжести состояния. У 94 больных (49,7% от всех больных с ХСН), включенных в лист ожидания, выявлена легочная гипертензия.

Основными причинами смерти больных ЛО трансплантации сердца были: внезапная остановка сердца – 59 больных (54,1% от всех умерших в ЛО), быстро прогрессирующая СН – 19 чел. (17,4%), медленно прогрессирующая СН – 27 чел. (24,8%), прочие причины – 4 больных (3,7%).

Таким образом, 96,3% летальных исходов больных, находящихся в ЛО, связаны с прогрессированием основного заболевания и отсутствием эффекта от консервативной терапии, что подтверждает необходимость трансплантации сердца для этих пациентов.

Среди реципиентов до трансплантации у 19 пациентов (59,4%) была ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), у 13 (40,6%) – дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Предтрансплантационный статус (по UNOS) IA – у 4 пациентов (12,5%) и статус II – у 28 пациентов (87,5%). Срок наблюдения за реципиентами после ТС составляет от 1 до 97 месяцев, в среднем 62,8 месяца.

С 2006-го по 2014 год выполнено 32 трансплантации сердца. Реципиентами сердца стали 29 мужчин (90,6%) и 3 женщины (9,4%). Средний возраст реципиентов-мужчин на момент пересадки сердца составлял $48,8 \pm 8,2$ года, женщин – $45,3 \pm 13,3$ года.

Индукционная иммуносупрессия включала метилпреднизолон и базиликсимаб (симулект). После ТС пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую микофенолата мофетил (селлсепт) или микофенолат натрия (майфортик), циклоспорин (сандимун неорал) или такролимус (програф) и метилпреднизолон.

Донорами сердца стали 28 (87,5%) мужчин и 4 женщины (12,5%). Средний возраст донора сердца составил 35,2 года. Причиной смерти мозга у 20 (62,5%) человек явилась тяжелая черепно-мозговая травма, у 12 (37,5%) – острое нарушение мозгового кровообращения.

В течение первого года после ТС в структуре осложнений доминировали: отторжение трансплантата (ОТ) – у 6 пациентов (18,7%); инфекционные осложнения – у 10 человек (31,2%); синдром слабости синусового узла (СССУ), потребовавший имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) 12 пациентам (37,5%) (рис. 6).

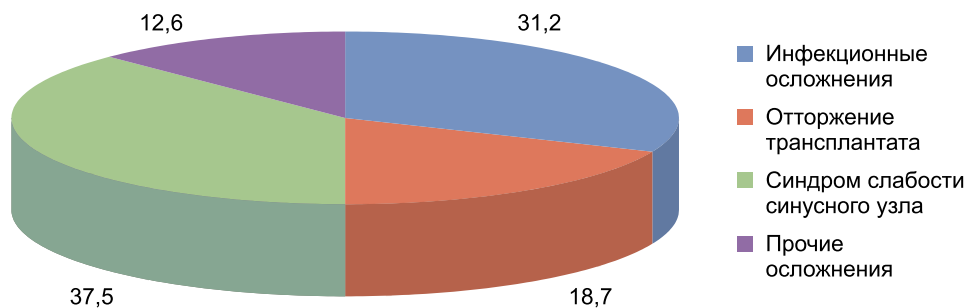


Рис. 6. Структура осложнений в течение 1-го года после трансплантации сердца, n = 32 (%)

В отдаленном послеоперационном периоде преобладали осложнения иммуносупрессивной терапии у 10 пациентов (31,3%), включающие нарушение толерантности к глюкозе и развитие сахарного диабета – 5 чел. (15,6%), 1 случай лекарственного гепатита (3,1%), 1 случай остеопороза с компрессионными переломами (3,1%), развитие агранулоцитоза –

3 чел. (9,4%). Инфекционные осложнения отмечены у 5 (15,6%) пациентов: пневмония у 3 (9,4%), инфекционный эндокардит трикуспидального клапана у одного пациента (3,1%), и у одного пациента развился апостематозный нефрит (3,1%). Неврологические осложнения наблюдались у 4 пациентов (12,5%). На долю отторжения трансплантата, потребовавшего проведения пульс-терапии, пришлось 9,4% (3 чел.). У одного пациента (3,1%) выявлена болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС). У 9 пациентов (28,1%) отдаленный послеоперационный период протекал без особенностей.

У каждого пятого пациента (18,7% случаев) наблюдалось отторжение трансплантата. Для диагностики этого осложнения применялась эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) трансплантата. В настоящее время существует тенденция к сокращению контрольных биопсий сердца в пользу неинвазивных методов диагностики отторжения трансплантата.

В нашей работе исследованы возможности использования методики эхокардиографии и оригинальной методики определения функционального состояния трансплантата для диагностики отторжения. Основу технологии составил программный комплекс покадровой обработки контуров левого желудочка (ЛЖ) сердца на основе метода секторов, разработанного в ИИФ УрО РАН. Установлено, что при патологии сердца геометрия желудочков и пространственно-временная координация работы их участков претерпевают существенные изменения наряду с молекулярно-клеточным ремоделированием миокарда. Максимальное относительное уменьшение площади сектора в течение сердечного цикла по отношению к конечно-диастолической площади сектора (%) использовали в качестве оценки региональной фракции выброса, а отношение времени достижения этого максимума ко времени достижения глобальной систолы – в качестве регионального показателя асинхронизма движения стенки. Коэффициенты вариации индивидуальных значений показателей у пациента применяли как индексы пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ этого пациента.

Структура динамических изменений конфигурации левого желудочка, обусловленная морфологическими изменениями на фоне отторжения, играет ключевую роль в сердечном цикле, механической функции сердца. Нарушение этой структуры является основой для диагностики дисфункции трансплантата, опережая появление традиционных эхокардиографических признаков отторжения. Дальнейшее изучение способа определения функциональной геометрии левого желудочка трансплантированного сердца может послужить основой метода неинвазивной диагностики отторжения сердечного трансплантата.

Из 32 пациентов с пересаженным сердцем умерли 7 человек (21,9%), из них 6 пациентов (18,7%) – в первый месяц после ТС. Причинами смер-

ти в первый месяц после ТС были: дисфункция трансплантата – три случая (9,4%), сверхострое отторжение трансплантата – один случай (3,1%), острая сердечная недостаточность – один случай (3,1%), нарушение ритма сердца – у одного больного (3,1%). Один пациент (3,1%) умер через 1 год и 4 месяца после операции по причине развития инфекционного эндокардита трансплантированного сердца и двусторонней внебольничной полисегментарной пневмонии смешанной этиологии.

Выживаемость пациентов после трансплантации сердца в течение года составила 81,3% (26 пациентов), в течение трех лет – 65,1% (21 пациент), в течение пяти лет – 62,5% (20 пациентов) (95% ДИ 63,6%; 92,8%).

ОТС экономически эффективна за счет снижения расходов на ведение пациента после трансплантации (рис. 7).

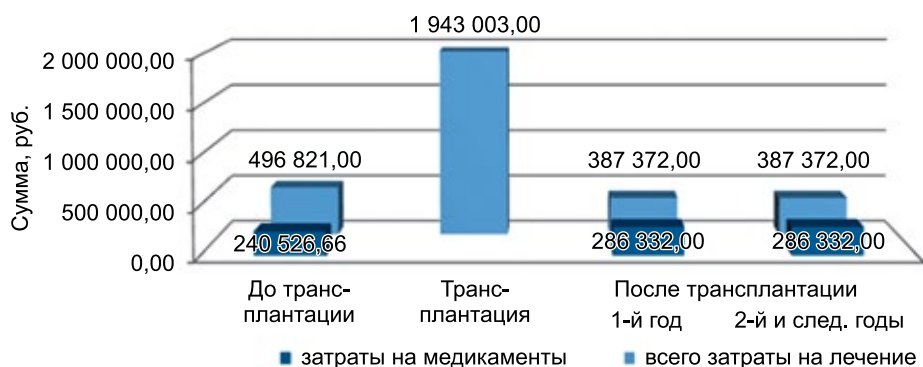


Рис. 7. Затраты на лечение до трансплантации сердца, трансплантацию, ведение в течение первого и второго года после трансплантации сердца

Таким образом, больные с дилатационной кардиомиопатией, осложненной сердечной недостаточностью, представляют основной контингент пациентов, для которых трансплантация сердца является эффективным методом лечения. С 2010-го по 2014 г. пациенты с указанной патологией составили 7,8% от всех пролеченных в кардиологическом отделении СОКБ № 1.

Длительность ожидания больными операции – в среднем 19 месяцев. При существующих в центре темпах пересадки 4–6 в год технология ТС не обеспечивает имеющейся потребности для лечения больных терминальной ХСН.

В Свердловской области должно выполняться 10,5 трансплантации сердца на 1 млн населения в год, в настоящее время – 0,9 операции на 1 млн населения. Необходимо развивать оказание высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с терминальной ХСН методом трансплантации в условиях крупного многопрофильного стационара.

Психологическая адаптация и реабилитация пациентов

Психологическая адаптация и реабилитация пациентов с терминальной стадией заболеваний солидных органов, стоящих в листе ожидания или после трансплантологической операции, начинается с исследования их личностных характеристик (мотивационных, когнитивно-эмоциональных, поведенческих).

Предварительно с каждым пациентом проводилась клиническая беседа, целью которой было изучение мотивации на работу с психологом, намерений получить профессиональную помощь в связи с высокими эмоционально-психологическими нагрузками и субъективной неопределенностью последствий трансплантологической операции.

В исследование были включены 112 пациентов: 69 (61,6%) мужчин и 43 (38,4%) женщины (средний возраст $42,4 \pm 10,6$ года), которым в период с 2008-го по 2012 г. выполнены операции трансплантации почки (67 пациентов), печени (28 пациентов), сердца (17 пациентов). Период после трансплантации органа составлял в среднем $12,0 \pm 6,8$ месяца. Метод структурированной клинической беседы (включены вопросы об органном донорстве, субъективной значимости трансплантации «чужого органа», возможных осложнениях и жизненных перспективах после операции) позволил представить предварительные результаты, которые уточнялись в дальнейшем исследовании и получали качественную квалификацию:

- 72,3% (81 чел.) пациентов положительно оценивают операцию не только с позиций стратегии выживания, но и как возможность осуществлять жизненные планы, связанные с реализацией ценностей семейной жизни, собственного развития; в эту группу вошли все 17 (100%) пациентов, перенесших трансплантацию сердца;
- 16,1% (18 чел.) положительно оценивают операцию как метод лечения, но считают его не вполне подходящим в их случае, в том числе с позиций прогноза на будущее, жизненных перспектив; из них 12 пациентов (10,7% от всех включенных в исследование) были после трансплантации почки и 6 пациентов (5,3%) – после трансплантации печени;
- 11,6% (13 чел.) от общего числа пациентов, перенесших трансплантацию, испытывают тревогу, депрессию, негативные аффективные реакции, психологический дискомфорт и т. д.

Результаты исследования пациентов с помощью теста Г. Роршаха позволили выявить 7 феноменов, которые характерны более чем для половины пациентов – 64 чел. (57,1%) (в основном пациенты с заболеваниями почек и печени). Феномены указывают на аффективную нестабильность, склонность к депрессивным и тревожным переживаниям, преобладание аффективного реагирования, сужение жизненной перспективы, искаже-

Таблица 8

Феномены искажения восприятия по тесту Г. Роршаха

№ п/п	Выявленные феномены	Клинико-психологическая интерпретация
1	Увеличение целостных ответов W в соотношении W:M	Снижение уровня психологического функционирования, формирование неадекватных способов психологической защиты, ухудшение интимно-личностных отношений
2	Увеличение латентного времени при интерпретации пятен в VI и VII таблицах теста	Депрессии, тревога, снижение сексуального влечения, искажение образа тела
3	Преобладание недифференцированных показателей светотени, цветных и цветоформовых ответов	Импульсивность, предрасположенность к аффективной разгрузке, слабый интеллектуальный контроль, зависимость от внешней ситуации, других людей, «трагедизация жизни»
4	Экстратенсивный тип переживаний	Эмоциональная нестабильность, подверженность влиянию извне, аффективная адаптация к реальной жизни, самоинвалидизация
5	Наличие анатомических и рентгенологических ответов	Неспособность справляться с негативным аффектом, ипохондрические установки личности, фактическое неприятие чужеродного донорского органа
6	Снижение количества оригинальных ответов	Потеря интереса к окружающему и чувство бессмысленности существования
7	Увеличение латентного времени на VII и IX таблицы теста	Невротические реакции защиты разрушенного и искаженного тела, неспособность справиться с переживаниями, ощущение угрозы физической безопасности

ние образа тела, нарушений телесного «я», трудности в интимной сфере (табл. 8).

Применение опросников исследования образа тела Т. Кэша подтвердило влияние особенностей восприятия пациентами своей болезни и целостности образа тела, то есть психологических факторов на физическое послеоперационное восстановление. В ходе исследования с помощью опросников образа тела Т. Кэша получены следующие результаты (табл. 9).

Показатели по тесту SIBID отражают оценочный, эмоционально окрашенный аспект образа тела, который коррелирует с трудностями психологической адаптации (низкой самооценкой, социальной тревожностью и депрессией). Показатели по тесту BIQLI означают влияние воспринимаемого пациентом образа тела (целостность образа) на различные стороны

жизнедеятельности (самоощущение, межличностное и социальное функционирование, физическую активность).

Таблица 9

Значения SIBID и BIQLI для реципиентов различных органов

Опросник	Пациенты с донорским сердцем, n = 17	Пациенты с донорской печенью, n = 28	Пациенты с донорской почкой, n = 67	p
Доля от всех опрошенных, %	15,2	25,0	59,8	
SIBID	1,16 ± 0,6	1,2 ± 0,8	2,1 ± 0,5	p1-2 = 0,807 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
BIQLI	1,9 ± 0,6	0,9 ± 1,0	2,5 ± 0,7	p1-2 = 0,003 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001

Оптимальное соотношение показателей (1,2–1,9) выявлено у пациентов с донорским сердцем: уровень их ситуативной неудовлетворенности образом тела, близкий к норме, отражает переживания, связанные с оперативным вмешательством и необходимостью выполнения медицинских рекомендаций. Некоторое повышение показателей по тесту BIQLI свидетельствует о высокой оценке трансплантации донорского органа, как максимальной «инвестиции» в здоровье. В большинстве случаев у реципиентов сердца сохраняется адекватное отношение к трансплантологической операции и устойчивая адаптация к послеоперационным мероприятиям.

Наиболее неблагоприятное соотношение показателей у пациентов с трансплантированной печенью (1,2–0,9). Отсутствие мотивации к получению донорского органа у большинства пациентов во многом обуславливает особенности образа тела, который формируется в условиях новой психологической реальности.

Низкая ситуативная удовлетворенность (SIBID) пациентов образом тела сочетается с низкой оценкой влияния образа тела на качество жизни (BIGLI). Качественная характеристика показателей отражает низкую самооценку, тревожность, депрессию и неспособность эффективно взаимодействовать с собственным соматическим недугом. Лишь немногие из пациентов этой группы считают, что трансплантация позволит им существенно улучшить качество жизни.

Значительный разброс показателей у пациентов с трансплантированной почкой (2,1–2,5) обусловлен их некритичным отношением к операции, зависимостью от внешних обстоятельств, медицинского персонала и ближайшего окружения.

Обобщенные результаты полученных данных по тесту Роршаха, опросников образа тела Т. Кэша, методике измерения самооценки Дембо–Рубинштейн, рисуночный тест отражают тот факт, что после трансплантации органа тело пациента подвергается немедленным изменениям, которые могут спровоцировать развитие «психосоматического кризиса». Выделена группа риска среди пациентов (32,3%) с трансплантированной почкой и трансплантированной печенью, для которых высока вероятность актуализации патопластичных психогенных реакций. Патологический ответ на объективно необходимое телесное вмешательство в виде «специфического» эмоционального расстройства становится фактором, нарушающим хрупкое аффективное равновесие, что может привести к развитию кризиса самоидентичности (нарушению устойчивого существования человека во времени и пространстве).

Результаты клинико-психологической работы с пациентами листа ожидания и реципиентами органов позволили:

- оценить динамику когнитивных и эмоциональных компонентов психологического статуса в зависимости от вида трансплантата;
- показать значимость формирования положительной мотивации пациентов к трансплантологической операции как важному фактору выздоровления;
- обосновать необходимость психологической адаптации и реабилитации реципиентов органов в послеоперационном периоде в связи с изменениями в их статусе;
- определить мишени психокоррекционной и психотерапевтической работы с реципиентами органов;
- построить модель системы реабилитации пациентов в условиях медицинского учреждения.

Наиболее эффективной моделью психологической реабилитации пациентов с трансплантированными органами является одновременное осуществление деятельности, реализуемой на трех уровнях:

- 1) формирование организационной культуры технологии трансплантации у медицинского коллектива лечебного учреждения;
- 2) развитие совместных форм деятельности участников трансплантологической бригады, включая клинического психолога и специалиста по социальной работе, в форме консилиума для пациентов и семинаров для среднего медицинского и немедицинского персонала;
- 3) психологическое консультирование, психокоррекция и психотерапия пациентов на протяжении всего периода пребывания в стационаре и после завершения стационарного лечения (рис. 8).

На основании результатов настоящей работы нами выделено четыре основных принципа психологической реабилитации в трансплантологии:

1. Непрерывность: реабилитация должна осуществляться с момента постановки больного с необратимой стадией хронического заболе-

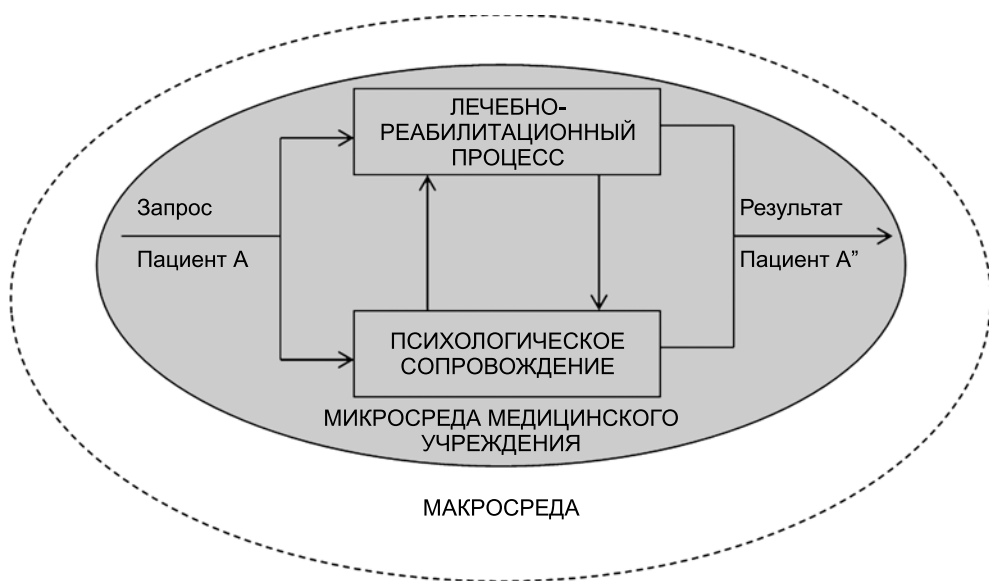


Рис. 8. Технологическая модель психологической реабилитации реципиентов органов

вания в лист ожидания до полного возвращения человека в общество.

2. Комплексность: реабилитация должна быть комплексной с учетом всех ее компонентов.
3. Доступность: реабилитация должна быть доступной для всех пациентов.
4. Гибкость: реабилитация должна соответствовать меняющейся лечебной технологии.

Анализ опыта организации и клинических результатов трансплантации почки, печени, сердца в Свердловской области позволил разработать пути повышения эффективности трансплантации органов в региональном многопрофильном центре, включающие мультидисциплинарное обеспечение всего лечебно-реабилитационного процесса.

Выводы

1. Потребность в трансплантации донорских органов, рассчитанная на основании анализа госпитализации пациентов с терминальной стадией заболеваний почки, печени, сердца, в Свердловской области составляет 54,4 операции трансплантации почки, 8,6 – трансплантации печени, 10,5 – трансплантации сердца на 1 млн населения. Потребность в трансплантации жизненно важных органов в 4,8 раза превышает число выполняемых операций трансплантации почки, печени, сердца (9,4; 5,0; 0,9 соответственно) на 1 млн населения.

2. Результаты социально-психологического исследования отношения населения к проблеме трансплантации и донорства органов отражают положительное отношение к посмертному донорству органов у большинства опрошенных – от 67,2% до 81,4% в различных социальных группах. Среди пациентов положительное отношение к посмертному донорству наиболее выражено у лиц, находящихся в листах ожидания – 95,8%. Причинами негативного отношения к проблеме являются: 1) отсутствие уверенности в соблюдении законности действий при заборе органов; 2) недостаточная информированность о донорстве и трансплантации как о методе спасения жизни; 3) сомнения в клинической эффективности трансплантации органов.
3. Трансплантация почки является эффективным методом лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью, обеспечивающим 10-летнюю выживаемость 64% пациентов и 20-летнюю – 43%; основными причинами летальных исходов после аллотрансплантации почки являются инфекционные (37,7%) и сердечно-сосудистые (21,7%) осложнения. 10- и 20-летняя выживаемость аллотрансплантатов почки составляет соответственно 48 и 41%; основная причина утраты ренальных трансплантатов – хроническая трансплантационная нефропатия (35,3% от общего числа утраченных трансплантатов). Значимыми предикторами выживания трансплантата являются мультиорганый тип изъятия донорской почки ($p = 0,042$); объем и длительность перфузии донорской почки ($p = 0,016$); продолжительность пребывания донора в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p = 0,032$); концентрация натрия в сыворотке крови донора ($p = 0,016$).
4. Длительность нахождения в листе ожидания трансплантации печени увеличивает вероятность выбывания пациента из листа ожидания в связи с развитием осложнений, препятствующих проведению операции. Наиболее частой причиной выбывания больных из листа ожидания является развитие полиорганной недостаточности на фоне декомпенсации цирроза печени (79,1% выбывших); среди причин смерти пациентов из листа ожидания преобладают кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода/желудка (52,5% из всех умерших) и развитие печеночной комы (45,3% из всех умерших).
Выживаемость пациентов после трансплантации печени в течение одного года составила 74,3%, пяти лет – 56,7%, 9 лет – 40%. Среди причин смерти пациентов в ранние сроки после трансплантации печени преобладают инфекционные (перитонит, сепсис) осложнения – 47,1% и кровотечения – 17,6%.

5. Выживаемость пациентов после трансплантации сердца в течение года составила 81,3%, 3 лет – 65,1%, пятилетняя – 62,5%. Летальность больных в период ожидания составила 57,7%, что указывает на необходимость увеличения количества выполняемых операций. Динамические изменения конфигурации левого желудочка трансплантированного сердца связаны с морфологическими изменениями миокарда и опережают появление традиционных эхокардиографических признаков отторжения, что может служить основанием для разработки метода ранней неинвазивной диагностики отторжения трансплантата.
6. Состояние психоэмоционального статуса, личностные психологические особенности влияют на клинические результаты трансплантации. Для 50% реципиентов печени и почки в послеоперационном периоде характерно проявление личностных особенностей; у 32,3% реципиентов органов установлена высокая вероятность патологического ответа на оперативное вмешательство. Среди реципиентов органов пациенты с трансплантированным сердцем обладают наиболее устойчивой адаптацией к послеоперационному лечению.
7. Разработанная модель психологической адаптации и реабилитации реципиентов, основанная на принципах непрерывности, комплексности, доступности позволяет формировать организационную культуру лечебного учреждения; развивать совместные формы деятельности участников трансплантологической бригады; осуществлять психокоррекцию и психотерапию реципиентов и их ближайшего социального окружения на протяжении всего лечебного процесса.

Практические рекомендации

С целью изменения отношения общества к проблеме донорства и трансплантации органов необходима постоянная информационная работа, направленная для целевой аудитории медицинских работников на укрепление доверия к коллегам и взаимодействие с бригадами трансплантологов; для населения – на информирование о безальтернативности операций трансплантации органов для пациентов с терминальной стадией заболеваний внутренних органов.

При планировании трансплантации почки следует учитывать факторы, связанные с донором и являющиеся позитивными (мультиорганное изъятие) либо негативными (длительность перфузии донорской почки, время пребывания донора в реанимации) предикторами клинических результатов трансплантации.

Своевременное выявление и лечение развивающихся в процессе ожидания трансплантации тяжелых осложнений цирроза печени является необходимым условием эффективного развития технологии трансплан-

тации печени. Приоритетным направлением улучшения отдаленных результатов трансплантации печени является предупреждение инфекционных и кардиоваскулярных осложнений.

Внедрение в клиническую практику центров, выполняющих операции трансплантации донорских органов, модели психологической диагностики, адаптации и реабилитации пациентов, ожидающих трансплантацию донорского органа и реципиентов органов.

Мультидисциплинарное обеспечение всего лечебно-реабилитационного процесса, включающее комплексную диагностику, современное хирургическое обеспечение, неуклонное выполнение организационных медикотехнологических стандартов, психологическую реабилитацию пациентов и работу с их ближайшим социальным окружением, позволит повысить клиническую эффективность трансплантации солидных органов.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Баранская Л.Т., Гафарова Н.В., Павлова Е.В., Климушева Н.Ф. и др. К вопросу о единой этиологии и индивидуально-психологической динамике ишемической болезни сердца и ревматоидного артрита // *Актуальные проблемы клинической психологии в современном здравоохранении* / Под ред. С.И. Блохиной, Г.А. Готовой. – Екатеринбург: СВ-96, 2004. – С. 307–319.
2. Климушева Н.Ф., Гафарова Н.В., Бессонова Е.Н. Клинико-психологическая оптимизация лечения гастроэнтерологических больных // *Совершенствование медицинской помощи населению Свердловской области: Сб. науч. трудов*. – Екатеринбург: Чароид, 2006. – С. 147–150.
3. Климушева Н.Ф., Баранская Л.Т., Шмакова Т.В. Риск расстройств личностной адаптации у пациентов с трансплантированными органами // *Уральский медицинский журнал*. – 2009. – № 6. – С. 63–68.
4. Климушева Н.Ф. К вопросу о трансплантационных технологиях в ГУЗ СОКБ № 1 и перспективах их развития // *Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. – 2009. – Март. – С. 45–47.
5. Пионтек А.А., Левит А.Л., Иофин А.И., Идов Э.М., Климушева Н.Ф. Структура легочной гипертензии у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2009. – № 4. – С. 48–53.
6. Прудков М.И., Орлов О.Г., Фадин Б.В., Алферов С.Ю., Бессонова Е.Н., Климушева Н.Ф. и др. Первый опыт ортотопической трансплантации трупной печени в Екатеринбурге // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. – 2009. – № 3. – С. 119–123.
7. Шмакова Т.В., Баранская Л.Т., Климушева Н.Ф. Влияние саморегуляции и психологического реабилитационного потенциала на качество жизни у онкогематологических больных // *Психологический вестник Уральского государственного университета*. – Екатеринбург. – 2009. – Вып. 7. – С. 147–163.

8. Бессонова Е.Н., Орлов О.Г., Алферов С.Ю., Прудков М.И., Климушева Н.Ф. и др. Трансплантация печени в Екатеринбурге: первый опыт // *Трансплантология*. – 2009. – № 2. – С. 21–25.
9. Климушева Н.Ф., Нечаев В.С., Петрова И.А. О некоторых актуальных этических-правовых проблемах трансплантологической помощи // *Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. – 2010. – С. 85–88.
10. Бессонова Е.Н., Корнилова И.А., Строганова О.А., Глазырина Ю.А., Климушева Н.Ф. Опыт создания листа ожидания трансплантации печени в Екатеринбурге // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2011. – № 4. – С. 48–53.
11. Климушева Н.Ф., Жилыева Е.П. Вопросы нормативного регулирования трансплантации органов и тканей в документах ВОЗ // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. – 2011. – № 1. – С. 44–47.
12. Климушева Н.Ф., Серебряков И.Ю. Проблемы организации донорской службы в Свердловской области // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Приложение. – С. 33.
13. Климушева Н.Ф. Использование перфторана в кондиционировании донора // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Приложение. – С. 108.
14. Климушева Н.Ф., Баранская Л.Т., Лесняк О.М. и др. Социальные и психологические тенденции формирования отношения населения к органному донорству // *Вестник Уральской государственной медицинской академии*. – Екатеринбург, 2012. – Вып. 25. – С. 15–22.
15. Bratukhin K., Beltiukov E., Volkova N., Klimusheva N. The pharmako-economic analysis of efficacy of montelukast at the patients with bronchial asthma combined with allergic rhinitis // *European Academy of Allergy and Immunology Congress* 2012. 16–20 June. Geneva, Switzerland.
16. Климушева Н.Ф., Баранская Л.Т., Шмакова Т.В. Культуральная идентичность органного донорства и психологический статус пациентов с трансплантированными органами // *Психическое здоровье в Германии и России: клиническая и исследовательская инициатива: Тезисы Конгресса 16–18 октября 2013 г. СПб., НИПНИ имени В.М. Бехтерева*. – СПб., 2013. – С. 42.
17. Климушева Н.Ф., Бессонова Е.Н., Столяр А.Г. и др. Послеоперационный стресс и стратегии адаптации у пациентов с трансплантированными органами // *Психология стресса и совладающего поведения: Материалы III Междунар. науч.-практ. конф.* – Кострома, 2013. – С. 102–105.
18. Столяр А.Г., Бердюгина О.В., Будкарь Л.Н., Климушева Н.Ф. Значение иммунологического подбора при трансплантации почки // *Клиническая нефрология*. – 2013. – № 2. – С. 34–37.
19. Климушева Н.Ф., Баранская Л.Т., Шмакова Т.В. Медико-социальные и психологические проблемы органного донорства: комплексный подход // *Уральский медицинский журнал*. – 2013. – № 7 (112). – С. 21–27.

20. Климусева Н.Ф., Баранская Л.Т., Шмакова Т.В. Органное донорство в контексте интеграции клинической психологии и трансплантационной медицины // *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. – 2013. – Серия «Психология». – Т. 6. – № 2. – С. 79–85.
21. Климусева Н.Ф., Идов Э.М., Иофин А.И. и др. Оценка эффективности трансплантологической помощи пациентам с терминальной сердечной недостаточностью в Свердловской области // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 2. – С. 60–65.
22. Климусева Н.Ф., Баранская Л.Т., Шмакова Т.В. Мотивация к трансплантации донорских органов у пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний // *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. – 2014. – Серия «Психология». – Т. 7. – № 3. – С. 73–80.
23. Столяр А.Г., Будкарь Л.Н., Климусева Н.Ф., Солодушкин С.И. Улучшение результатов трансплантации почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 4. – С. 55–61.
24. Климусева Н.Ф., Серебряков И.Ю., Лещенко И.Г. Пути решения проблемы донорского дефицита в Свердловской области // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Приложение. – С. 19.
25. Строганова О.А., Бессонова Е.Н., Глазырина Ю.А., Лесняк О.М., Климусева Н.Ф. Оценка состояния костной ткани после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Приложение. – С. 133.
26. Бессонова Е.Н., Климусева Н.Ф., Глазырина Ю.А. Особенности работы с пациентами, находящимися в листе ожидания трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 2. – С. 105–106.
27. Борецкая Е.И., Злоказов В.Б., Климусева Н.Ф., Вихарев С.В. Результаты трансплантации почки в Свердловской областной клинической больнице (1990–2013) // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 2. – С. 118–119.
28. Серебряков И.Ю., Бадаев Ф.И., Климусева Н.Ф., Лещенко И.Г. Современное состояние донорской службы в Свердловской области // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 2. – С. 138.
29. Столяр А.Г., Будкарь Л.Н., Климусева Н.Ф. и др. Влияние факторов, связанных с донором, на результаты трансплантации почки // *Уральский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 124. – № 1. – С. 88–93.
30. Готье С.В., Климусева Н.Ф. Опыт и перспективы трансплантации органов в Свердловской области // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – № 1. – С. 9–16.

Список используемых сокращений

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АТП	– аллотрансплантация почки

БКАПС	– болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ВРВП	– варикозно расширенные вены пищевода
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИМСТ	– иммуносупрессивная терапия
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛЖ	– левый желудочек
ЛО	– лист ожидания
МКБ	– международная классификация болезней
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОТ	– отторжение трансплантата
ОТП	– ортотопическая трансплантация печени
ОТС	– ортотопическая трансплантация сердца
ПБЦ	– первичный билиарный цирроз
РСЦ	– Региональный сосудистый центр
СН	– сердечная недостаточность
СССУ	– синдром слабости синусового узла
ФК	– функциональный класс
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦМК	– центр медицины катастроф
ЦП	– цирроз печени
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЭКС	– электрокардиостимуляция
ЭМБ	– эндомикардиальная биопсия
HBV	– Hepatitis B Virus – вирус гепатита В
HCV	– Hepatitis C Virus – вирус гепатита С
HDV	– Hepatitis D Virus – вирус гепатита D
HLA-типирование	– молекулярно-генетический метод определения генетической совместимости
MELD	– Model of End-Stage Liver Disease – модель для оценки терминальных стадий заболеваний печени и прогноза жизни у пациентов с конечной стадией печеночной недостаточности
UNOS	– United Network for Organ Sharing – служба обеспечения донорскими органами

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ МОДЕЛИ ДОНОРСТВА ОРГАНОВ

Минина М.Г., Готье С.В.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Трансплантация донорских органов является на сегодняшний день наилучшей доступной технологией оказания медицинской помощи пациентам с терминальной стадией недостаточности жизненно важных органов – сердца, легких, печени, почек. Более 1 млн пациентов во всем мире живут с пересаженными органами благодаря успешно выполненной трансплантации. Продолжительность жизни пациентов с пересаженными органами на сегодняшний день превышает 25 лет, а 5-летняя выживаемость пересаженных органов составляет более 70% (R. Matesanz, 2009). Благодаря современным технологиям в хирургии и интенсивной медицине, регулярному появлению новых эффективных иммунодепрессантов значительно большее количество нуждающихся людей могли бы получать трансплантологическую помощь. Одним из факторов, ограничивающим рост необходимого количества трансплантаций органов, является дефицит последних.

Иллюстрацией разрыва между количеством пациентов, нуждающихся в трансплантации, и донорских органах, доступных для трансплантации, являются данные крупнейших в мире национальных донорских агентств. По данным UNOS (США), в 2013 году в едином национальном листе ожидания на трансплантацию всех органов состояло 131 994 реципиента, при этом число трупных доноров за этот же период времени не превысило 7578 доноров (<http://www.unos.org/data>). В 2013 году в США было пересажено более 21 000 донорских органов, что составило 16% от необходимой национальной потребности в трансплантациях.

Аналогичная ситуация наблюдается в странах Европы. Международная организация «Eurotransplant» в 2012 г. указала в своем отчете 2046 умерших доноров, чьи органы были использованы с целью трансплантации

реципиентам, при этом в едином листе ожидания «Eurotransplant» состояло 15 027 реципиентов, и лишь 7358 донорских органов было пересажено (<http://www.eurotransplant.org>).

По данным совместного проекта Национальной трансплантологической организации Испании (ONT) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2013 г. менее 10% мировой глобальной потребности в донорских органах было удовлетворено (R. Matesanz, 2009).

В РФ в 2013 г. в листе ожидания на трансплантацию сердца, печени и почек состояло 5 339 пациентов, количество выполненных трансплантаций органов за этот же период времени составило 1091 операцию от 420 трупных доноров (С.В. Готье, 2014).

В 2009 г. на II Всероссийской конференции «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии» было констатировано, что трансплантология как вид оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению России остается на одном из последних мест по темпам развития (С.В. Готье, 2009).

Ведущие мировые трансплантологические организации совместно с ВОЗ заявляют о наличии взаимосвязи показателей трансплантационной активности и индекса, определяющего уровень развития общества (социума), Human Development Index (HDI). Страны, находящиеся в одной группе HDI, демонстрируют разные показатели количества эффективных доноров (ЭД) на 1 млн нас. в год, например, США (25,1) и Испания (35,0) (<https://www.edqm.eu>; <http://hdr.undp.org>; E.P. Slade, 2001).

Очевидно, что помимо показателей, характеризующих социально-экономический статус страны, есть иные факторы, оказывающие прямое влияние на уровень развития трансплантации органов. К таким факторам отнесены, в первую очередь, организационные системы (модели), создаваемые государственными институтами, и направленные на обеспечение граждан трансплантологической помощью (R. Matesanz, 2001; I. Tokalak, 2005; S.I. Min, 2010; J.O. Medina-Pestana, 2011; R. Matesanz, 2011; S. Živčić-Čosić, 2013).

Опыт функционирования наиболее известных моделей донорства органов насчитывает десятки лет, когда в 1984 г. национальный закон о трансплантации США (NOTA) провозгласил создание крупнейшей в мире донорской сети, а в 1989 г. в Испании была создана Национальная организация по трансплантации (ONT), провозгласившая впоследствии «испанскую модель» донорства органов (R. Matesanz, 2001; <https://optn.transplant.hrsa.gov>; <https://history.nih.gov>).

Влияние мер организационного характера на увеличение показателей донорской активности доказана, и примером тому является широкий опыт имплементации «испанской модели» в других странах – Польше (15,4 посмертного донора на 1 млн нас. в год), Хорватии (35,0), Италии (22,2), Бразилии (13,2), Уругвае (18,3) (<http://www.irodat.org>).

Российская Федерация пока не имеет опыта организации национальной модели донорства органов, но Министерством здравоохранения РФ и экспертным сообществом предпринимаются серьезные меры к ее созданию (<https://www.rosminzdrav.ru>). Вместе с тем в 2006–2014 гг. в России произошло серьезное реструктурирование популяции ЭД, когда в 2014 г. число ЭД с диагнозом «смерть мозга» увеличилось в 2,5 раза относительно 2006 г. Данные изменения стали возможными благодаря улучшению организации работы по донорству органов в ряде регионов. Показатели донорской активности широко варьируют среди регионов РФ – от 12,5 ЭД на 1 млн нас. в год в Москве до 1,3 – в Белгородской области (С.В. Готье, 2015).

Модель донорства органов предполагает наличие определенной инфраструктуры, в большинстве случаев представленной в виде сети базовых элементов модели, деятельность которых координируется из центральной организации (офиса). В США базовыми элементами модели являются донорские организации, образующие национальную донорскую сеть (Organ Procurement Organization Network) (O. Akinlolu, 2004). В Испании базовыми элементами модели являются офисы (отделения) трансплантационной координации в структуре больниц. Общая координация осуществляется из региональных отделений и центрального офиса ONT (S. Venettoni, 2003). Модель донорства органов имеет главную цель – повышение показателей донорской и трансплантационной активности. Для достижения данной цели разрабатывается комплекс организационных решений, обеспечивающих системный характер работы по донорству органов.

В России на сегодняшний день донорство органов организовано по региональному принципу, когда регион самостоятельно решает задачи по обеспечению донорскими органами пациентов из листа ожидания (С.В. Готье, 2010, 2015). Некоторые российские регионы освещают в публикациях собственный опыт организации донорства. В частности, в Санкт-Петербурге в 2006 г. в состав центра донорства органов и тканей на условиях частичной занятости были введены трансплантационные координаторы, врачи анестезиологи-реаниматологи учреждений здравоохранения, что способствовало увеличению числа заборов органов в 1,9 раза (С.Ф. Багненко, 2006). В Москве формирование и использование комплексного подхода в обеспечении донорства органов способствовало расширению практики диагностики смерти мозга, увеличению числа мультиорганных изъятий, росту числа экстраренальных трансплантаций (М.Г. Минина, 2008, 2010). Необходимо отметить, что в Москве наблюдалось наиболее устойчивое развитие донорства органов относительно других регионов РФ (С.В. Готье, 2009–2013 гг.). В публикациях 2015 г. отмечается, что некоторые региональные программы донорства органов (Санкт-Петербург, Самара) успешно использовали опыт организации ор-

ганного донорства города Москвы (Г.В. Николаев, 2015; А.А. Миронов, 2015).

Повышение эффективности оказания трансплантологической помощи в условиях региона является, несомненно, актуальной задачей, и ее реализация посредством создания и внедрения в практическое здравоохранение собственной модели донорства органов послужила формулировке цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность оказания медицинской помощи, выполняемой методом трансплантации органов, посредством разработки и внедрения в практику здравоохранения инновационной модели донорства органов.

Задачи исследования

1. Разработать модель донорства органов, представить ее инфраструктуру, основные цели и результаты ее внедрения в практику здравоохранения.
2. Изучить медико-эпидемиологические характеристики возможных доноров и установить их возможное влияние на исход донорского процесса.
3. Установить причины потерь возможных доноров с терминальным уровнем комы.
4. Разработать организационные подходы, снижающие потери возможных доноров с глубоким и терминальным уровнем комы.
5. Изучить влияние модели на структуру популяции эффективных доноров и структуру донорских эксплантаций.
6. Оценить возможности донорства органов после смерти на основании сердечно-легочных критериев в условиях работы инновационной модели.
7. Исследовать перечень медицинских отказов от донорства органов и дать им объективную оценку.
8. Изучить влияние инновационной модели на показатели трансплантационной активности.

Научная новизна

Впервые с целью разработки реально функционирующей модели донорства органов проведен многофакторный анализ исходных условий, влияющих на результат процесса донорства органов.

Разработка модели потребовала анализа медико-эпидемиологических характеристик популяции возможных доноров, эффективных доноров с

диагнозом «смерть мозга», эффективных доноров с сердечно-легочной смертью, активности медицинских организаций, работающих по программе донорства органов. В ходе анализа было установлено, что между количеством первичных вызовов к возможным донорам и числом эффективных доноров существует положительная корреляционная связь.

Изучение медико-эпидемиологических характеристик возможных доноров показало увеличение в популяции доноров с сосудистыми заболеваниями головного мозга. В странах «Eurotransplant» удельный вес эффективных доноров старше 65 лет составляет от 23,2 до 25,4% ежегодно. В Москве в связи с внедрением модели работа с такой категорией доноров (возможные доноры старше 60 лет) началась, их удельный вес составил от 0,8 до 1,3% в год.

Впервые произведено структурирование популяции возможных доноров на основании клинических диагнозов в соответствии с МКБ-10. Доказано, что изучение клинического диагноза возможных доноров позволяет сделать обоснованное заключение о вероятном исходе травмы или заболевания, а также о вероятности развития терминальной комы и смерти головного мозга. Установлено, что в индивидуальной частоте встречаемости клинических диагнозов среди популяции возможных доноров первое место занимают пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (ВМКР), за которыми следуют пациенты с очаговой травмой головного мозга (ОЧТГМ), и третью позицию занимают возможные доноры с ОЧТГМ в сочетании с внутричерепными кровоизлияниями травматического характера.

Доказано, что оптимальным триггером донорского процесса является оценка глубины комы возможных доноров с использованием оценочных шкал. В представленном исследовании использовалась шкала комы Глазго (ШКГ). Впервые обоснованно доказано, что глубина комы возможного донора, соответствующая 3–7 баллам по ШКГ, является оптимальным диапазоном для инициации донорского процесса.

Впервые доказано, что медицинское состояние возможного донора в состоянии глубокой комы и в состоянии смерти мозга имеет решающее значение как для возможности выполнения процедуры диагностики смерти мозга, так и для возможности осуществления непосредственно донорства органов.

Впервые установлено, что главными причинами потерь возможных доноров с терминальным уровнем комы являются развитие остановки кровообращения до констатации смерти мозга и отказ от донорства органов по причинам медицинского характера.

Впервые выполнен анализ отказов от донорства органов по медицинским причинам и установлено, что более 50% отказов связано с неудовлетворительным медицинским состоянием возможных доноров в

терминальной коме по причине неиспользования либо частичного использования алгоритма поддержания витальных функций.

Доказано, что инновационная модель донорства органов способствовала росту констатации смерти мозга, при этом на идентичное количество случаев снизилась констатация сердечно-легочной смерти среди популяции возможных доноров.

Доказан эффект синергизма в работе донорской службы и учреждений, оказывающих трансплантологическую помощь, на примере трансплантации сердца, когда единый подход к расширенным критериям донорства органов позволил увеличить число трансплантаций сердца к 2013 г. в 1,7 раза относительно 2012 г. и в 2,9 раза относительно 2009 г.

В диссертационной работе показаны роль и место донорства органов после констатации сердечно-легочной смерти в условиях инновационной модели донорства.

Впервые определены характеристики «истинных» доноров с сердечно-легочной смертью и тех доноров, у которых эксплантация органов стала вынужденным действием вследствие развития остановки кровообращения у возможного донора до начала процедуры констатации смерти мозга, и как следствие, утраты возможности мультиорганного донорства.

Впервые актуализирован вопрос медицинских отказов от донорства органов. Доказано, что решение об отказе от донора по медицинским показаниям должно приниматься при выявлении у донора абсолютных противопоказаний к донорству, при утрате возможности констатации смерти мозга и при утрате возможности осуществить эксплантацию органов после СЛС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые разработана модель донорства органов для трансплантации, функционирующая в условиях крупного российского региона с населением свыше 10 миллионов человек – городе Москве.

Разработанная модель не потребовала инфраструктурных преобразований в системе здравоохранения города Москвы. Впервые в рамках действующей инфраструктуры здравоохранения субъекта Российской Федерации, имеющихся финансовых и кадровых ресурсов, путем внедрения новых организационных принципов и решений был достигнут положительный результат, выразившийся в повышении эффективности оказания трансплантологической помощи.

Установлено влияние инновационной модели на донорскую активность медицинских организаций в виде расширения перечня работающих учреждений и начала работы в учреждениях, ранее демонстрировавших отсутствие активности, либо ее крайне низкий уровень. К 2014 г. впервые достигнуто 100% участие учреждений здравоохранения Москвы в работе

по донорству органов. Доказано, что разработанная модель способствует внутренней интенсификации работы учреждений по донорству органов. Так, при идентичном количестве первичных вызовов в 2012, 2013 и 2014 гг. число эффективных доноров со СМ в 2013 и 2014 гг. суммарно увеличилось на 36%.

Разработаны полноценные теоретические основы организации донорства органов с учетом особенностей отечественного здравоохранения.

Представлен наибольший среди регионов Российской Федерации пул возможных и эффективных доноров, их медико-эпидемиологические характеристики. Представлена практика распространения диагностики смерти мозга в медицинских организациях. Детально освещена процедура кондиционирования доноров с диагнозом смерти мозга.

Разработан алгоритм, содержащий целевые показатели обеспечения кровообращения и газообмена у возможных доноров с уровнем комы 3–5 баллов по ШКГ и утратой минимум 3 рефлексов ствола головного мозга.

Впервые освещена медицинская составляющая донорства органов, включая практические аспекты медицинских противопоказаний к донорству органов, организации работы с донорами с диагнозом «смерть мозга», современных особенностей работы с донорами после констатации сердечно-легочной смерти.

В результате работы модели увеличился объем оказываемой трансплантологической помощи за счет роста трансплантаций почки, сердца, легких. Важность единого подхода при работе с донорами, имеющими расширенные критерии, представлена на примере трансплантации печени, когда донорский потенциал для данного вида клинической трансплантации в 2013 г. использовался в половине (51,5%) из всех возможных случаев.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в работе Московского координационного центра органного донорства (МКЦОД) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы» и составляют основу его деятельности. На основании теоретических положений, разработанных для инновационной модели донорства органов, был подготовлен и утвержден региональный нормативный акт – приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 31.08.2012 г. № 946 «О дальнейшем совершенствовании организации оказания трансплантологической помощи в городе Москве». Приказ впервые в отечественной практике донорства органов и трансплантации содержит положения, регулирующие процесс донорства органов, деятель-

ность МКЦОД, учреждений здравоохранения, участвующих в донорстве, и учреждений здравоохранения, оказывающих трансплантологическую помощь. В приказе сформулированы основы распределения донорских органов для трансплантации. Детально изложены условия и положения, определяющие обязательную инициацию донорского процесса, диагностики смерти мозга. Данный нормативный документ использовался при написании региональных нормативных актов в Санкт-Петербурге, Краснодаре, Новосибирске, Белгороде.

При непосредственном участии и с учетом опыта МКЦОД были написаны Национальные клинические рекомендации «Посмертное донорство органов» (2013).

С момента внедрения инновационной модели донорства органов удалось достичь беспрецедентных результатов в области трансплантации сердца, что было отмечено Премией Правительства Российской Федерации 2014 года в области науки и техники за разработку и внедрение в практику здравоохранения инновационных научно-технологических и организационных решений по повышению эффективности трансплантации сердца.

Были получены патенты на изобретения: «Способ донорского забора тиреоидной железы» RUS 2328984 от 16.02.2007; «Способ компенсации глобулярного объема крови и иммуномодулирующего воздействия при трансплантации» RUS 24525119 от 25.03.2011; «Диагностический метод для определения донорспецифических антител к главному комплексу гистосовместимости и способ его получения» RUS 2491552 от 23.04.2012.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработана модель донорства органов, использование которой, позволило повысить эффективность оказания трансплантологической помощи в городе Москве.
2. Клинический диагноз возможного донора может являться предиктором развития терминальной комы и смерти мозга, а также определять исход донорского процесса.
3. Осуществление медицинскими организациями вызовов на основании донорских триггеров и в сроки, адекватные для организации донорских мероприятий, повышает количество органов, полученных от одного донора.
4. Полноценное обеспечение кровообращения и газообмена у возможных доноров в терминальной коме позволяет повысить реальность диагностики смерти мозга как условия эффективного донорства органов, увеличить число органов, полученных от одного донора.

5. Эффективное использование донорского потенциала подразумевает донорство органов преимущественно после констатации смерти мозга, обоснованное расширение донорских критериев, минимизацию потерь возможных доноров с терминальным уровнем комы и(или) клиническими признаками смерти головного мозга, пересмотр перечня медицинских противопоказаний к донорству органов.

Публикации результатов исследований

По теме диссертации опубликованы 72 научные работы, из них 33 статьи в журналах, состоящих в перечне рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ. Получено три патента РФ на изобретение, Премия Правительства РФ 2014 года в области науки и техники за разработку и внедрение в практику здравоохранения инновационных научно-технологических и организационных решений по повышению эффективности трансплантации сердца.

Концепция, структура и цели инновационной модели донорства органов

Основной целью создания и внедрения инновационной модели донорства органов являлось повышение эффективности оказания трансплантологической помощи. На этапе разработки модели были изучены наиболее известные действующие модели подобного рода, успешно функционирующие в мировой медицинской практике – системы донорства органов США, Испании, Бельгии, Италии, других стран.

Причинами, побудившими московское здравоохранение начать разработку собственной модели донорства органов, явились необходимость увеличения как общего количества трансплантаций, так и устойчивого развития программ экстраренальной трансплантологической помощи в Москве, а также улучшения качества донорских почек, направляемых на трансплантацию. Основным путем достижения поставленных целей был выбран путь расширения практики эксплантации органов от доноров с констатированной СМ. Необходимо было направить вектор развития трансплантологической помощи в сторону эквивалентного развития всех видов клинической трансплантации. После анализа текущей ситуации с донорством и трансплантацией органов в городе Москве в марте 2012 г. руководством Департамента здравоохранения города Москвы было принято решение о том, что имеющаяся в городе так называемая трансплантационная инфраструктура не будет подвергнута изменениям в ходе внедрения новых подходов в систему донорства органов. Работа над внедрением новых подходов в организацию донорства органов была начата с подготовки нормативного документа Департамента здравоохра-

нения – приказа. В ходе работы над приказом использовались наиболее современные достижения и подходы в области организации донорства органов. Необходимо было известные современные принципы организации данной работы адаптировать к российской системе здравоохранения.

Генеральной идеей инновационной модели стало организационное преобразование работы, схематично представленное на рис. 1. Верхние блоки представляют собой основные цели, сформулированные при создании инновационной модели. Количество целей составляет 5. Они представлены согласно этапам донорского процесса. Первой целью обозначено достижение 100% участия медицинских учреждений, состоящих в перечне Департамента здравоохранения города Москвы, в работе по донорству органов. Представлены 3 механизма, благодаря которым указанная цель может быть достигнута: нормативно-распорядительный документ регионального органа управления здравоохранением, в случае Москвы – Департамента здравоохранения города Москвы, в котором содержатся обязательные к исполнению распоряжения, касающиеся своевременного сообщения о возможном доноре органов в донорскую службу, организация и контроль взаимодействия учреждения здравоохранения и донорской службы администрацией учреждения, назначение в каждой медицинской организации медицинского специалиста, имеющего сертификат по специальности «анестезиология-реанимация», на которого возлагаются дополнительные обязанности внештатного трансплантационного координатора. Непосредственно процесс координации донорства органов имеет внешний характер и обеспечивается МКЦОД.

Второй целью модели явилось увеличение количества доноров с диагнозом СМ. С 2012 г. в практику работы МКЦОД введена обязательная оценка неврологического статуса возможного донора в баллах по ШКГ. Вторым важным механизмом является доведение до сведения медицинских специалистов в учреждениях здравоохранения основных положений нормативного документа, регламентирующего констатацию смерти мозга, что способствует своевременному распознаванию клинических признаков гибели головного мозга. В нормативный документ, регламентирующий донорство органов для трансплантации в Москве, включен соответствующий пункт об обязательном начале процедуры диагностики смерти мозга при наличии клинических признаков данного состояния.

Третьей целью инновационной модели является минимизация потерь возможных доноров с терминальной комой. В диссертационной работе показано, что именно пациенты с терминальным уровнем комы имеют наибольшую конверсию в потенциальных доноров с диагнозом «смерть мозга». Наш опыт показывает, что главной мерой, позволяющей сократить потери возможных доноров с терминальной комой и обеспечить возможность констатации СМ и последующего донорства органов, является поддержание их витальных функций.

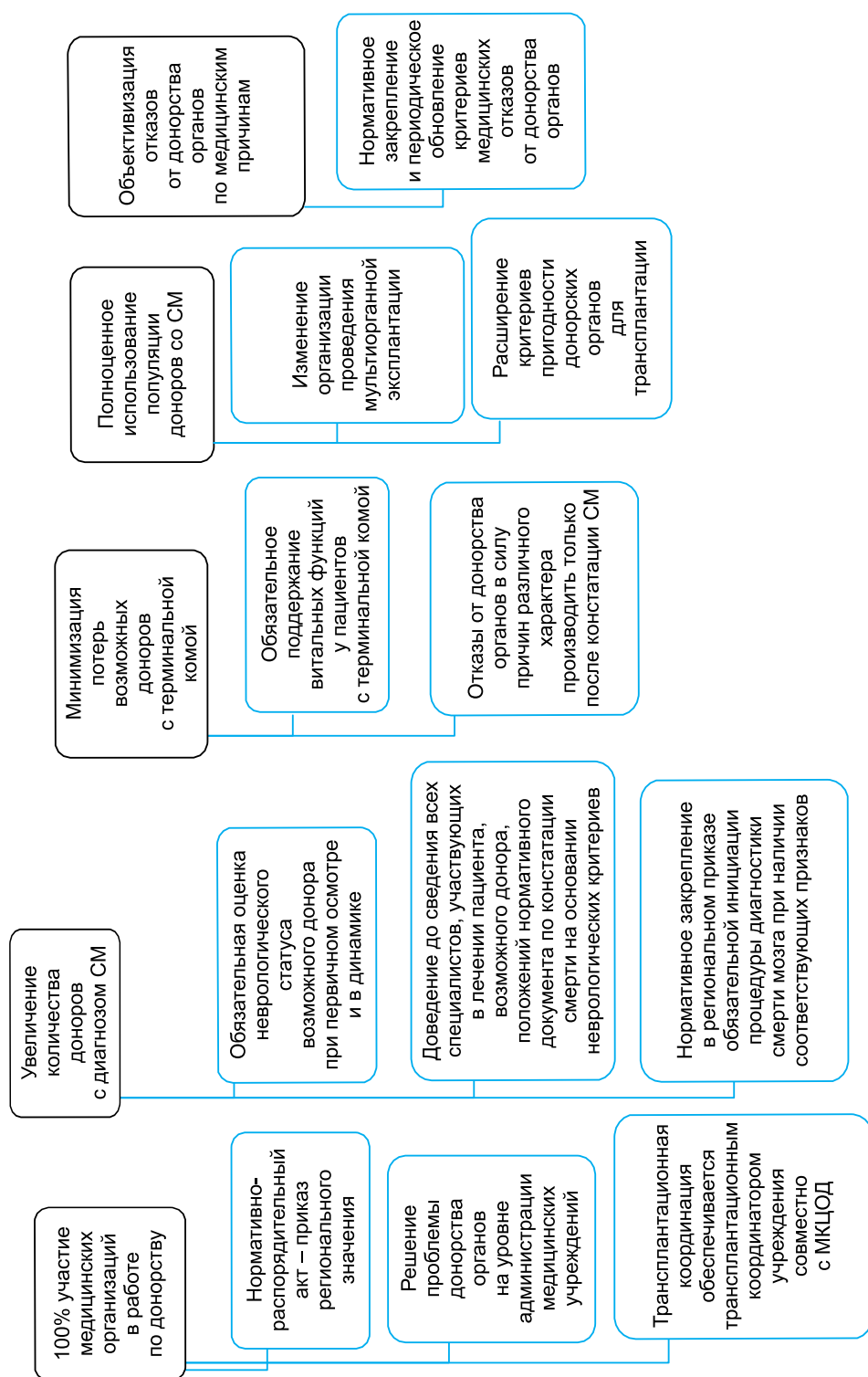


Рис. 1. Цели и механизмы реализации инновационной модели донорства органов

Четвертой целью новой модели донорства органов стало полноценное использование пула потенциальных доноров с констатированной смертью головного мозга. В связи с переменным отношением центров трансплантации к донорам органов с расширенными критериями необходимо минимизировать потери донорских органов путем совершенствования организации мультиорганной эксплантации.

Пятая цель инновационной модели донорства органов посвящена отказам от донорства органов медицинского характера. В диссертационной работе показано, какое количество возможных доноров не используется по причине медицинских отказов, большая часть из которых носит необъективный характер. Данный вопрос, безусловно, требует прояснения и объективизации.

Материалы и методы исследования

Материал, использованный в диссертационной работе, представляет собой выборку из базы данных МКЦОД за период 2009–2013 гг. В ряде случаев использовали данные 2014 г. Для изучения «базовых» показателей, характеризующих состояние медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека, использовались популяции возможных и эффективных доноров периода 2009–2013 гг. Исследуемые характеристики донорских популяций и примененные методы статистического анализа представлены на рис. 2.

Пул возможных доноров n = 2643	Пул эффективных доноров n = 659
Пол Возраст Клинический диагноз Частота гемотрансмиссивных инфекций Исходы донорского процесса	Пол Возраст Клинический диагноз Категории эффективных доноров (донор со СМ, донор с СЛС)
Использовались методы статистического анализа – описательная статистика, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, корреляционный анализ, логистическая регрессия, непараметрический критерий χ^2	

Рис. 2. Клинический материал 2009–2013 гг. и методы статистики, составившие «базовую» часть исследования

Вторую часть клинического материала, использованного в работе, составили детальные клинические данные возможных доноров органов за 2013 год. Введение в практику работы МКЦОД в декабре 2012 г. в качестве внутренней документации «Карты наблюдения возможного донора органов» позволило аккумулировать клинический материал по каждому случаю первичного вызова и его исходу.

Анализу непосредственно донорской популяции предшествовало изучение активности работы по донорству органов медицинских организаций города Москвы. Выбор медицинских организаций не был произвольным и определялся перечнем учреждений, содержащимся в региональном нормативном акте, приказе № 946 от 31.08.2012 г. Департамента здравоохранения города Москвы «О дальнейшем совершенствовании организации оказания трансплантологической помощи в городе Москве». Количество таких учреждений в соответствии с перечнем составляет 17. Все медицинские организации, участвующие в обеспечении процесса донорства органов, являются многопрофильными больницами, оказывающими медицинскую помощь, в том числе пациентам с травматическими повреждениями головного мозга и острыми нарушениями мозгового кровообращения; 12 учреждений из 17 оказывают нейрохирургическую помощь. Медицинскую помощь пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения оказывают все учреждения.

Проанализировано ежегодное число первичных вызовов к возможным донорам и рассчитаны средние величины по каждому учреждению здравоохранения за 5-летний период (2009–2013 гг.) На основании полученных средних значений были сформированы группы учреждений. В каждой группе сопоставлены средние значения за 5 лет по количеству первичных вызовов и количеству эффективных доноров. Для поиска возможной взаимосвязи между количеством первичных вызовов и количеством эффективных доноров использовался корреляционный анализ. Количество первичных вызовов, определение удельного веса работающих учреждений использовались для определения влияния инновационной модели донорства органов на донорскую активность медицинских организаций.

Анализ возможных и эффективных доноров по каждому году (2009–2013 гг.) включал в себя общее количество доноров, пол, средний возраст, частоту встречаемости возрастных групп по диапазонам 18–30 лет, 31–40 лет, 41–50 лет, 51–60 лет, более 60 лет, характер повреждения головного мозга (ЧМТ, или ОНМК, или иной генез повреждения). Статистическую достоверность различий среднего возраста возможных доноров определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. При изучении структуры клинических диагнозов и их частоты встречаемости среди пула возможных доноров использовалась формулировка клинического диагноза в соответствии с названием болезни по МКБ-10, а также

буквенно-цифровые коды болезней. Возможные доноры с идентичными диагнозами были объединены в группы, в результате чего сформировано 6 групп доноров с травматическими повреждениями головного мозга и костей черепа и 3 группы доноров с сосудистыми повреждениями головного мозга.

При распределении возможных доноров в клинические группы с травматическими повреждениями учитывались следующие клинические факторы: наличие травматического внутричерепного кровоизлияния (гематомы), травматического субарахноидального кровоизлияния (САК), повреждения костей черепа, сочетания ЧМТ и травмы иных частей тела. Распределение возможных доноров с сосудистыми повреждениями головного мозга в группы происходило по нозологическому принципу, в результате чего сформировались 3 группы – с внутримозговыми кровоизлияниями, нетравматическими САК, включая аневризмы головного мозга, и ишемическими сосудистыми повреждениями головного мозга (инфаркты мозга). У 502 возможных доноров с различной частотой были определены 57 клинических диагнозов. В 15 случаях данные по клиническим диагнозам отсутствовали в «Карте наблюдения возможного донора органов». Численность и медико-эпидемиологические характеристики клинических групп доноров представлены в табл. 1.

В каждой клинической группе была определена частота встречаемости терминальной комы, составляющей 3 балла по ШКГ. Кроме того, изучена частота встречаемости терминальной комы отдельно по каждому клиническому диагнозу. Клинические группы возможных доноров и частота встречаемости терминальной комы и диагноза «смерть мозга» использовались как исходные составляющие анализа логистической регрессии, выполненного с целью поиска взаимосвязи между клиническим диагнозом возможного донора и исходами в виде терминальной комы и диагноза «смерть мозга».

Первичный вызов к возможному донору органов осуществлялся медицинскими организациями. В «Карте наблюдения возможного донора органов» специалистами МКЦОД фиксировалась глубина комы возможного донора на момент первичного вызова и в динамике при дальнейшем наблюдении. Подобный мониторинг позволил выполнить анализ клинических триггеров донорского процесса, используемых медицинскими организациями. Помимо клинических триггеров донорского процесса оценивались сроки формирования медицинскими организациями первичных вызовов ко всему пулу возможных доноров и отдельно к возможным донорам с терминальным уровнем комы. С целью поиска оптимальных критериев формирования первичного вызова к возможному донору и предотвращения потерь доноров выполнено сопоставление глубины комы в баллах по ШКГ, сроков первичного вызова и количества органов, полученных от одного донора. Всех эффективных доноров с СМ разделили

Таблица 1
Клинические группы возможных доноров и их медико-эпидемиологическая характеристика в 2013 г.

Клинические группы	Количество наблюдений	Пол, м/ж	Ср. возраст, лет, min-max	Время вызова от момента поступления, сут, min-max	Средний балл по ШКТ, min-max
ОЧТГМ	83	71/12	41,6 19-69	1,48 0-8	4,53 3-8
ОЧТГМ + ТРКР	89	78/11	44,1 20-64	1,51 0-13	5,58 3-8
ОЧТГМ + костные повреждения черепа	16	14/2	34,9 18-56	1,56 0-7	5,38 3-8
ОЧТГМ + ТРКР + костные повреждения черепа	46	42/4	40,3 19-73	2,04 0-9	5,17 3-8
ЧМТ + СЧТР	89	76/13	34,6 18-67	1,42 0-10	4,80 3-8
ТСЧТР	4	3/1	39,3 32-55	0,00	3,00
ВМКР	131	86/45	49,2 18-70	1,47 0-21	4,84 3-8
НСАК	21	10/11	45,0 28-58	6,05 0-22	4,43 3-8
ИФГМ	22	17/5	46,7 29-57	2,00 0-7	4,50 3-8
Всего:	501	397/104			
p			0,0005	0,0005	0,001

на группы в зависимости от среднего значения срока вызова (0–3 дня; 4–7 дней; более 7 дней). Далее выполнили анализ ANOVA и не получили статистически достоверного подтверждения нашей гипотезы о том, что имеется прямая зависимость между результатом донорского процесса (в виде количества органов, приходящихся на одного донора) и сроком сообщения о возможном доноре. Данный результат определил ход дальнейшего исследования и способствовал выдвижению гипотезы о том, что помимо уровня глубины комы и срока формирования первичного вызова имеются дополнительные факторы, оказывающие влияние на исход донорского процесса. Дальнейший анализ был направлен на изучение медицинского состояния возможных доноров, находящихся в состоянии глубокой и терминальной комы. Из общего пула возможных доноров за 2013 г. были выделены в отдельную группу возможные доноры, чей неврологический статус оценивался по ШКГ в 3–5 баллов в сочетании с утратой зрачковых, роговичных и трахеальных рефлексов. Далее в выделенной группе возможных доноров выполнили анализ исходов донорского процесса. Учитывали такие исходы, как констатация смерти мозга, констатация СЛС, отказ от донорства органов по медицинским причинам, отказ от донорства органов по причине выявления гемоконтактных инфекций, отказ родственников возможного донора, запрет на донорство органов, вынесенный администрацией медицинской организации.

Возможные доноры с терминальным уровнем комы теоретически могут иметь наибольший уровень конверсии в завершённые случаи констатации смерти мозга и донорства органов с состоявшейся эксплантацией. На практике происходят определенные потери данной категории возможных доноров. Часть потерь носит так называемый необратимый характер, поскольку их коррекция либо невозможна, либо серьезно ограничена. К таким потерям относятся отказы от донорства по причине гемоконтактных инфекций, отказы родственников, запреты администрации учреждений здравоохранения. К потерям возможных доноров с терминальной комой, которые могут быть подвержены коррекции, нами отнесены случаи развития остановки кровообращения до констатации смерти мозга и отказов от донорства по медицинским причинам. Теоретически выше-названные случаи при их конверсии в законченные случаи диагностики и констатации смерти мозга могли бы увеличить число доноров с диагнозом «смерть мозга». В связи с этим был выполнен анализ медицинских показателей возможных доноров с ШКГ = 3 балла, у которых исходом инициированного донорского процесса явились констатация смерти мозга, констатация СЛС, отказ от донорства органов по медицинским причинам. Были изучены такие показатели, как клинический диагноз с учетом характера поражения головного мозга (травматический или сосудистый), рН крови, лактат крови, дефицит буферных оснований (BE), гемоглобин

крови, среднее артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС), центральное венозное давление (ЦВД).

Возможность диагностики смерти мозга и последующего донорства органов определяется обеспечением целевых показателей гемодинамики и газообмена у возможного донора с терминальным уровнем комы в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

С целью повышения информированности специалистов отделений реанимации и интенсивной терапии в вопросах медицинского обеспечения диагностики смерти мозга и донорства органов был разработан алгоритм поддержки витальных функций возможных доноров с терминальным уровнем комы и утратой минимум трех стволовых рефлексов, содержащий основные принципы поддержания гемодинамики и газообмена и их целевые показатели. Алгоритм представлен на рис. 3.

Выполнено сравнение исходов донорского процесса в группах возможных доноров, сформированных в зависимости от использования принципов, изложенных в алгоритме – «использовались», «использовались частично», «не использовались». Из 517 возможных доноров были отобраны доноры, у которых определялся неврологический статус, соответствующий 3 баллам по ШКГ в сочетании с отсутствием зрачкового, роговичного и трахеального рефлексов. Таких возможных доноров оказалось 182 человека. Из этой группы были исключены доноры с гемоконтактными инфекциями (ВИЧ – 2, HCV – 16, HBsAg – 3, сифилис – 9), острым диссеминированным туберкулезом – 1, отказом администрации учреждений здравоохранения – 12, отказом родственников от посмертного донорства органов – 1. В результате сформировался пул из 138 возможных доноров. Был проанализирован исход каждого из случаев в зависимости от использования алгоритма. Исходами явились следующие события: констатация смерти мозга, констатация смерти на основании сердечно-легочных критериев и медицинский отказ от донорства органов. Для установления достоверности выявленных различий использовался критерий χ^2 .

С целью выработки оптимальной тактики мониторинга возможных доноров органов изучена частота встречаемости всех уровней комы, наблюдаемых при первичном вызове. Анализ выполнен для каждой клинической группы возможных доноров. Для каждого наблюдавшегося нами уровня глубины комы в группах возможных доноров выявлен исход донорского процесса.

После изучения медицинских показателей, характеризующих состояние возможных доноров до диагностики смерти мозга, был выполнен анализ непосредственно состояния диагностики смерти в медицинских организациях. Изучена общая динамика констатации смерти мозга и индивидуальная динамика по каждой медицинской организации в период 2009–2014 гг. Рассчитан показатель наглядности между группами воз-

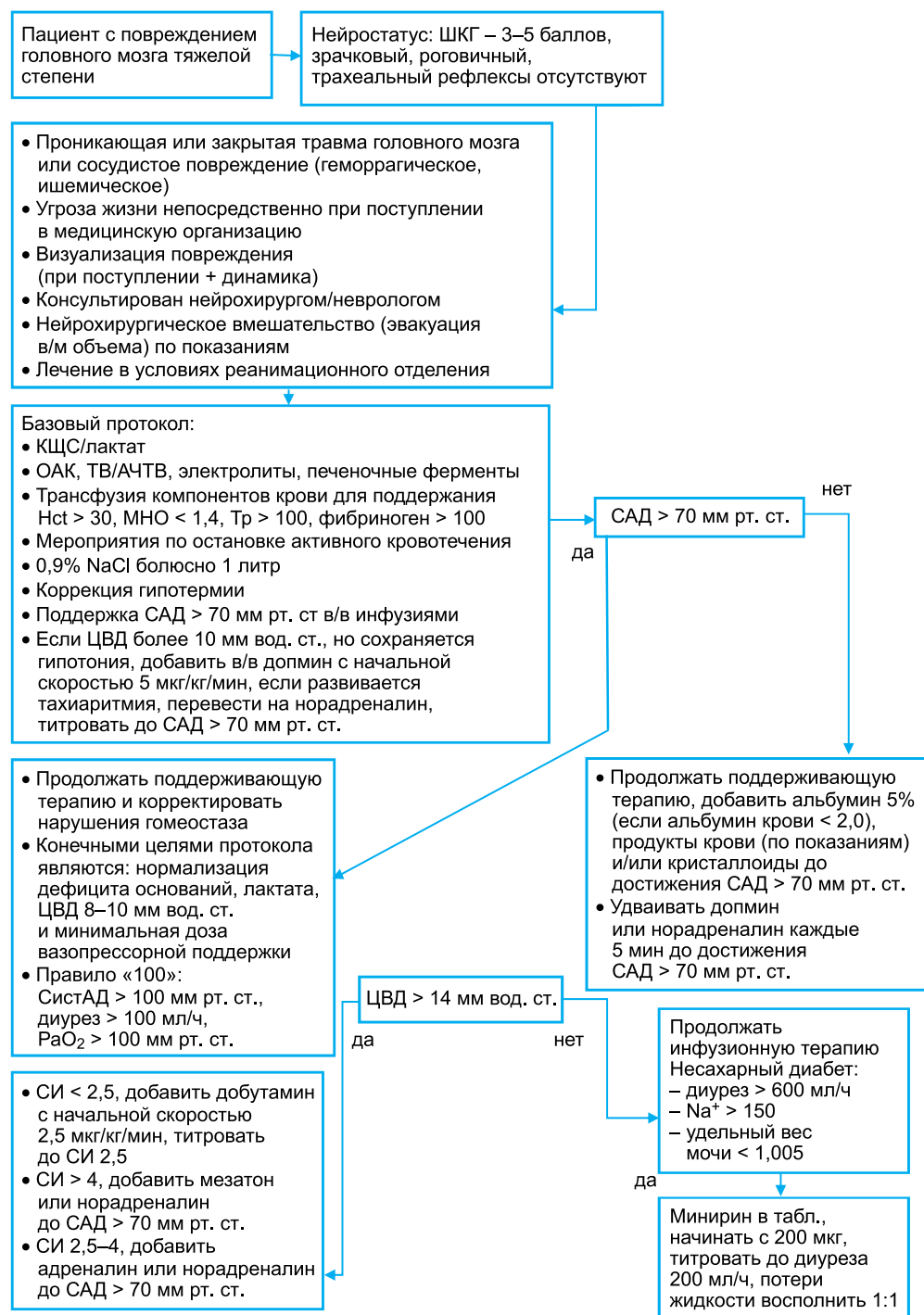


Рис. 3. Алгоритм поддержания витальных функций у возможных доноров с терминальным уровнем комы

можных доноров 2009 г. и 2013 г., сформированных по наблюдавшимся исходам донорского процесса – СМ, СЛС, отказ от донорства по медицинским причинам, отказ администрации медицинской организации, отсутствие прогрессирующей отрицательной динамики в состоянии возможного донора.

Влияние инновационной модели на состояние донорства органов по факту констатации СМ изучено на динамике таких показателей, как количество случаев констатации СМ, количество ЭД с диагнозом СМ, общее число органов, полученных от ЭД с СМ, количество органов, приходящихся на одного донора с СМ. Показатели представлены в динамике за период 2009–2013 гг. Изучена динамика эксплантаций индивидуально по каждому виду донорского органа у популяции ЭД с СМ за период 2009–2014 гг. С целью установления полноценного использования пула ЭД с СМ выполнен сравнительный анализ количества эксплантаций печени, почек, сердца, поджелудочной железы, почек в 2009–2013 гг. Для установления достоверности различий использовался критерий χ^2 .

Изучение расширенных критериев донорства органов выполнялось на примере донорства сердца и почек. Расширенные критерии донорства сердца и почек представлены в табл. 2 и 3 соответственно. Изучались средний возраст ЭД сердца, количественная динамика различных возрастных групп ЭД сердца, характер повреждения головного мозга (травматический или сосудистый) в период 2009–2014 гг.

Таблица 2

Расширенные критерии донорства сердца

Потенциально корректируемая дисфункция сердечных клапанов без анамнеза вмешательств на открытом сердце
Остановка сердечной деятельности с продолжительностью сердечно-легочной реанимации более 5 мин
Время холодовой ишемии более 4 часов
Высокие дозы катехоламиновой поддержки (допмин более 15 мкг/кг/мин)
Гипертрофия стенок левого желудочка (более 15 мм)
Возраст более 55 лет
Несовпадения между донором и реципиентом по полу и массе тела
Локализованная бактериальная инфекция

Изучение расширенных критериев донорства почек выполнялось на группах доноров с СМ и СЛС, у которых наблюдалось повышение креатинина крови перед эксплантацией почек. Рассматривали частоту потерь трансплантатов, частоту отсроченной функции трансплантатов (ОФТ) в первый год после выполнения трансплантации, показатели мочевины и креатинина крови при выписке реципиента после трансплантации почки.

Таблица 3

Расширенные критерии донорства почек

Клинические параметры донора	Возраст доноров	
	50–59 лет	≥60 лет
ОНМК + ГБ + кр > 132	X	X
ОНМК + ГБ	X	X
ОНМК + кр > 132	X	X
ГБ + кр > 132	X	X
ОНМК		X
ГБ		X
кр > 132		X
Ничего из вышеприведенного		X

Примечание. X – донор с расширенными критериями.

Расширение практики диагностики смерти мозга вызвало изменение структуры популяции ЭД, в связи с чем выполнен анализ роли и места донорства после СЛС в условиях инновационной модели донорства органов. Изучена динамика показателей, характеризующих популяцию доноров с СЛС. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Потенциальные и эффективные доноры, чья смерть констатирована на основании сердечно-легочных критериев

Период	Общее количество потенциальных доноров	Средний возраст, лет	Диагноз ОНМК/ЧМТ, абс., %	Неиспользованные доноры / эффективные доноры, %	Органы изъяты
2009	102	42,4	20/80 19,6/78,4	37/65 36,3/63,7	Почки 128
2010	126	41,8	25/100 19,8/79,4	38/86 30,2/69,8	Почки 163 Печень 2
2011	100	40,4	19/80 19/80	30/70 30/70	Почки 134 Печень 1 Поджелудочная железа 2
2012	66	38,8	8/56 12,1/84,8	32/34 48,5/51,5	Почки 65
2013	63	42,0	17/46 26,9/73,1	37/26 58,7/41,3	Почки 51

В качестве исходов донорского процесса в случае донорства после СЛС мы рассматривали изъятие органов, неудовлетворительную перфузию донорских органов, неудовлетворительную логистику донорского процесса.

Под «изъятием органов» мы подразумеваем законченный случай эксплантации донорских органов, полученных от эффективного донора с СЛС.

Под «неудовлетворительным качеством перфузии донорских органов» подразумеваются визуальные и пальпаторные характеристики донорских органов (цвет, тургор), оцениваемые после проведения перфузии *in situ*, свидетельствующие о неполной отмывке их от крови и предположительно недостаточной консервации.

Под «неудовлетворительной логистикой» подразумевается неудовлетворительный уровень планирования и организации донорского процесса, приводящий к потере доноров, неполному использованию донорского ресурса.

Популяция возможных и потенциальных доноров с СЛС была разделена на группы в зависимости от исходов донорского процесса, представленных выше. Каждой группе доноров дана характеристика по следующим показателям: средний возраст доноров в группе, клинические диагнозы, срок первичного вызова (среднее значение), количество баллов по ШКГ (среднее значение), срок наступления исхода (среднее значение), средние значения рН крови, мочевины крови, креатинина крови, дозы инотропной и вазопрессорной поддержки препаратами дофамин и норадреналин соответственно. Представлено количество донорских органов, полученных в каждой группе доноров.

Организация донорского процесса в случае донорства после СЛС является сложной, в связи с чем особое значение приобретает поиск предикторов возможного наступления остановки кровообращения. В качестве примера, демонстрирующего данное утверждение, был выполнен анализ показателя рН крови в распределении по срокам наступления остановки кровообращения в группе доноров с неудовлетворительной логистикой. Кроме того, распределение групп доноров с СЛС по срокам наступления исхода способствовало дальнейшему пониманию, в каких случаях мы можем говорить об истинном донорстве после СЛС и в каких случаях о потерянных возможностях для мультиорганного донорства.

Одной из целей инновационной модели донорства органов является объективизация отказов от донорства органов по медицинским причинам.

Ежегодно из общего пула возможных доноров исключаются в среднем 125 доноров по медицинским показаниям. В 2013 г. таких возможных доноров был 91 человек, наименьшее количество за рассматриваемый 5-летний период. В отсутствие абсолютных медицинских противопоказаний к донорству принятие решения об отказе от дальнейшей работы с до-

нором является ответственным шагом и представляет собой компромисс между медицинскими данными донора, вызывающими неоднозначную оценку, и риском дальнейшего пребывания пациента в листе ожидания на трансплантацию.

В диссертационной работе выполнен анализ пула возможных доноров, работа с которым была прекращена по медицинским причинам. Количество рассматриваемых случаев в 2013 г. составило 91. Из данного количества по 22 случаям нет детальной медицинской информации. В 11 случаях решение об отказе от дальнейшего наблюдения за возможными донорами было принято в связи с выявлением медицинских причин и состояний, являющихся противопоказанием к донорству органов.

Исключая случаи, представленные выше, были изучены медицинские характеристики возможных доноров, в отношении которых вынесено решение об отказе от посмертного донорства органов. Для выполнения статистического анализа возможные доноры были разделены на группы в зависимости от наличия тех медицинских изменений, которые были у них выявлены. Учитывались показатели кислотно-основного состояния, состояния гемодинамики, показатели биохимического анализа крови. В результате были сформированы 4 группы: 1-я группа ($n = 17$) включает в себя возможных доноров с изменениями по всем рассматриваемым сегментам – газовому составу крови, гемодинамике, биохимическим показателям; 2-я группа ($n = 18$) – возможные доноры без изменений со стороны газового состава крови, отсутствием либо умеренными изменениями со стороны гемодинамики и изменениями биохимических показателей, преимущественно характеризующих почечную функцию; 3-я группа ($n = 8$) представлена возможными донорами с изменениями со стороны газового состава крови, стабильной гемодинамикой, отсутствием или минимальными изменениями биохимических показателей; 4-ю группу ($n = 15$) составили возможные доноры, у которых не было выявлено изменений со стороны рассматриваемых показателей, а решение об отказе было принято исходя из возраста возможного донора, сопутствующих заболеваний, субъективного представления врача, принимавшего данное решение.

Был проанализирован широкий спектр медицинских показателей возможных доноров, в отношении которых было вынесено решение об отказе по медицинским причинам, и выполнен сравнительный анализ групп с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и непараметрического критерия χ^2 .

Результаты исследований и их обсуждение

Донорский процесс инициируется медицинской организацией, в которой находится возможный донор органов. На рис. 4 представлена индивидуальная донорская активность медицинских организаций города

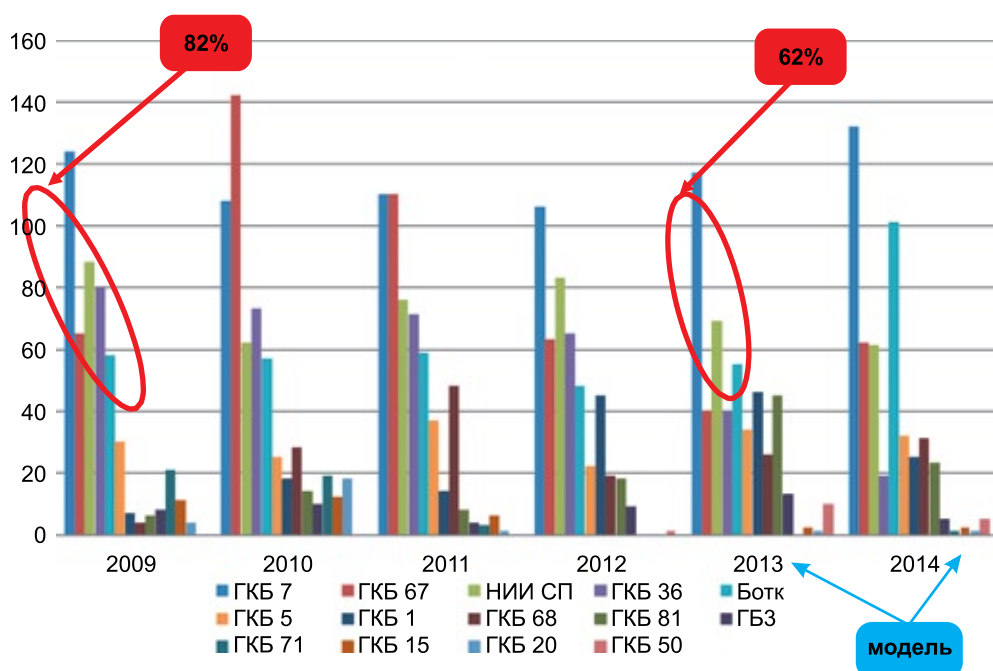


Рис. 4. Сравнительная характеристика донорской активности учреждений здравоохранения города Москвы в динамике по годам

Москвы в 2009–2014 гг. Группу из первых пяти учреждений с наиболее высокой ежегодной и средней за 5 лет активностью составили ГКБ №№ 7, 36, 67, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ГКБ им. Боткина. С 2009 г. и до 2011 г. включительно данные учреждения обеспечивали 82% общей донорской активности в Москве. Нельзя не отметить, что 43,7% вызовов к возможным донорам поступали из учреждений, где одновременно с этим функционировали городские программы по трансплантации органов – НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и ГКБ № 7. По завершении 2013 г. срок работы инновационной модели составлял 16 месяцев. В 2013 г. увеличили свою работу по донорству относительно 2012 г. следующие учреждения: ГКБ им. С.П. Боткина – на 14,6%, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова – на 2,2%, ГБ № 3 – на 44,4%, ГКБ № 5 – на 54,5%, ГКБ № 7 – на 10,4%, ГКБ № 13 – на 300%, ГКБ № 68 – на 36,8%, ГКБ № 81 – на 150%. Наибольшие изменения выявлены в учреждениях здравоохранения, имевших до внедрения инновационной модели низкую активность. В результате данных изменений вклад низкопродуктивных учреждений в суммарную активность, составлявший в 2009 г. не более 18%, увеличился в 2013 г. на 20%, составив 38%.

Давая заключение о влиянии инновационной модели на показатели работы учреждений здравоохранения, необходимо констатировать, что в

первый год работы модели (2013 г.) число первичных вызовов увеличилось на 6,6%, а число эффективных доноров – на 12,6%. Второй год работы (2014 г.) продемонстрировал увеличение числа возможных доноров на 1,4%, а число эффективных доноров увеличилось на 20,8%. Учитывая, что донорство органов – это последовательная смена различных этапов, увеличение конечного результата (числа эффективных доноров) при идентичных начальных данных (число возможных доноров) свидетельствует о повышении качества исполнения этапов. Анализируя донорскую активность учреждений здравоохранения, мы разделили их на 4 группы в зависимости от числа вызовов к возможным донорам, поступившим в среднем за 5 лет из каждого учреждения, и сопоставили полученные результаты со средним количеством эффективных доноров в каждом из учреждений здравоохранения. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Группы «донорских» учреждений здравоохранения по среднему количеству вызовов к возможным донорам органов за 5-летний период (2009–2013 гг.)

Группы учреждений	Наименования «донорских» учреждений	Среднее число вызовов по группе учреждений	Среднее количество эффективных доноров
0–10 вызовов n1 = 8	ГБ № 3, ГKB №№ 12, 13, 15, 20, 50, 64, 71	4,5	1,0
11–30 вызовов n2 = 4	ГKB №№ 1, 5, 68, 81	24,6	6,8
31–70 вызовов n3 = 2	ГKB им. С.П. Боткина, ГKB № 36	60,6	11,9
Свыше 70 вызовов n4 = 3	НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ГKB №№ 7, 67	90,6	24,3

Среди всех больниц, принимавших участие в работе по донорству органов, число учреждений здравоохранения с невысокой донорской активностью, т. е. от 0 до 10 вызовов в год, составило 47%. Во вторую группу учреждений с количеством вызовов от 11 до 30 в год вошли 4 учреждения (23%), в третью группу (31–70 вызовов в год) вошли 2 учреждения, что составило 12%, и три учреждения имели донорскую активность свыше 70 вызовов в год (18%).

Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи между количеством вызовов к возможным донорам и количеством эффективных доноров в медицинских организациях ($r = 0,86$, $p = 0,0005$), что означает, что с повышением донорской активности учрежде-

ния увеличивается и число эффективных доноров. С учетом выявленной взаимосвязи высокая вариабельность между учреждениями по количеству эффективных доноров вполне объяснима (ANOVA, $p = 0,0005$).

Долевое соотношение лиц с травматическими и сосудистыми повреждениями головного мозга в 2013 г. увеличилось на 10% в пользу пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга, составив 62,4% (ЧМТ) и 33,8% (ОНМК) vs 72,1 и 23,6% в 2012 г. соответственно (рис. 5). Эта разница выявлена и при анализе пула эффективных доноров, когда в 2013 г. соотношение между донорами с травматическими и сосудистыми повреждениями составило 60,8% (ЧМТ) и 38,4% (ОНМК) vs 70,3 и 24,3% в 2012 г. В 2014 г. увеличение количества эффективных доноров с сосудистыми заболеваниями головного мозга продолжилось, составив 40,4% от общего количества эффективных доноров. В сравнении с данными, приведенными в зарубежных публикациях, обращает на себя внимание относительно невысокий средний возраст эффективных доноров в Москве, находившийся в диапазоне 39,0–41,5 года, и небольшой удельный вес эффективных доноров старше 60 лет, составивший в Москве в 2013 г. 0,8% и в 2014 г. – 1,3%. «Eurotransplant» в отчете за аналогичные годы представлены данные о том, что эффективные доноры старше 65 лет составляют до 25,4% от общего количества эффективных доноров, при этом необходимо отметить, что в странах, входящих в объединение «Eurotransplant», законодательно разрешено донорство органов у лиц младше 18 лет. Несмотря на существенную разницу в возрастном составе эффективных доноров

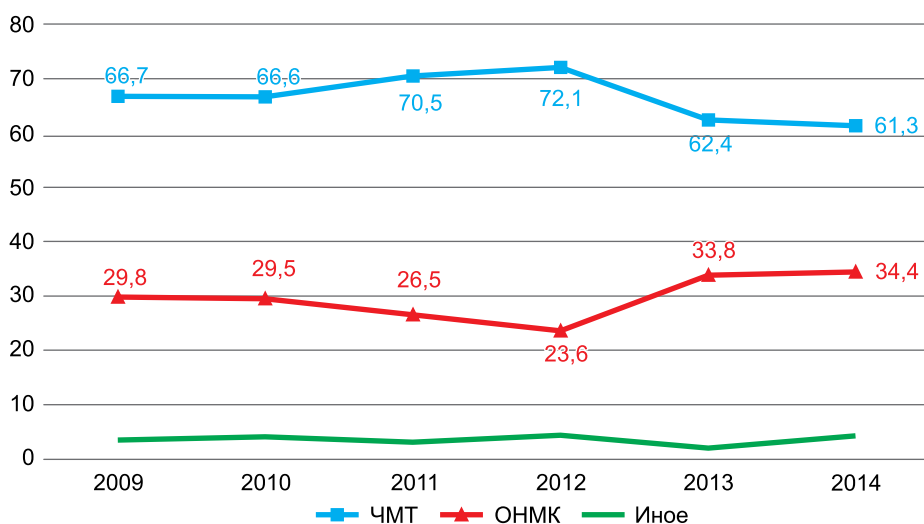


Рис. 5. Удельный вес возможных доноров с травматическими и сосудистыми повреждениями головного мозга в динамике по годам 2009–2014 гг.

между Москвой и зарубежными странами, разработанная в Москве инновационная модель донорства органов инициировала донорство у лиц старше 60 лет, создав тем самым условия для преодоления субъективных барьеров в данном вопросе.

Полноценная работа с пулом возможных доноров в рамках инновационной модели донорства органов включает в себя изучение клинического диагноза возможного донора, характер и объем повреждения головного мозга, что позволяет сделать обоснованное заключение о вероятном исходе травмы или заболевания возможного донора, вероятности развития у последнего терминальной комы и диагноза «смерть мозга».

Из 517 возможных доноров в 2013 г. в 15 случаях клинический диагноз в развернутом виде зафиксирован не был, ввиду чего эти случаи были исключены из анализа. У 502 возможных доноров с различной частотой были определены 57 клинических диагнозов. Для удобства дальнейшего анализа мы сформировали 9 клинических групп – 6 групп возможных доноров с травматическими повреждениями головного мозга и 3 группы с сосудистыми заболеваниями головного мозга. В общей инфраструктуре клинических диагнозов 34,7% занимают возможные доноры с сосудистыми заболеваниями мозга, по 17,8% составляют группы возможных доноров с очаговой травмой головного мозга и травматическими кровоизлияниями (ОЧТГМ + ТРКР) и черепно-мозговой травмой и сочетанной травмой (ЧМТ + СЧТР) соответственно, 16,6% составляет группа возможных доноров с очаговой травмой головного мозга (ОЧТГМ). В индивидуальной частоте встречаемости клинических диагнозов первое место занимают пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями (ВМКР) – 131, за которыми следуют пациенты с ОЧТГМ – 76, третью позицию занимают возможные доноры с ОЧТГМ + ТРКР – 60.

Учитывая выявленную корреляцию прямого характера между количеством возможных и количеством эффективных доноров, специалистам донорской службы целесообразно осуществлять более интенсивный мониторинг возможных доноров с такими клиническими диагнозами, как ВМКР, ОЧТГМ, ОРГ, ЧМТ + СЧТР, ОЧТГМ + ТРКР (особенно СДГ и САК). Дополнительными факторами, утяжеляющими ОЧТГМ, являются, по нашим данным, ПСЧ и ПОЧ, а также сочетание СДГ, САК с костной травмой черепа – ПСЧ и ПОЧ.

Процесс донорства органов и его исходы были проанализированы на материале пула возможных доноров 2013 г.

Метод логистической регрессии выявил ряд клинических диагнозов, по нашей оценке, не в полном объеме, которые показали статистически подтвержденную взаимосвязь между клиническим диагнозом и терминальной комой – ОЧТГМ + ТРКР ($p = 0,004$), ИФГМ ($p = 0,020$); между клиническим диагнозом и диагнозом смерти головного мозга – ОЧТГМ ($p = 0,0005$), ОЧТГМ + ТРКР ($p = 0,002$), ЧМТ + СЧТР ($p = 0,041$), НСАК

($p = 0,001$; $OR = 4,5$; $CI 1,88-10,82$), ОЧТГМ + ТРКР + костные повреждения черепа ($p = 0,001$; $OR = 2,9$; $CI 1,51-5,53$). Выявление подобной взаимосвязи статистическим методом подтверждает нашу гипотезу о том, что полный клинический диагноз возможного донора содержит прогностическую информацию о возможном исходе травмы или заболевания, что необходимо использовать в организации работы по донорству органов.

Сравнительный анализ медико-эпидемиологических характеристик клинических групп возможных доноров выявил статистически достоверную разницу между средним возрастом возможных доноров в группах ($p = 0,0005$). Наименьший средний возраст наблюдался в группах с травматическими повреждениями головного мозга – ОЧТГМ + костные повреждения черепа (34,9), ЧМТ + СЧТР (34,6); наибольший возраст в группах с сосудистыми повреждениями головного мозга – ВМКР (49,2) и ИФГМ (46,7). Время формирования первичного вызова для всех групп идентичное и составляет около 2,0 суток, кроме группы с НСАК (6,05 сут) ($p = 0,0005$). Уровень комы по ШКГ соответствует 3 баллам в группе ТСЧТ (но наблюдений всего 4). Глубокая кома определялась при первичном осмотре в группах НСАК (среднее по группе – 4,43), ИФГМ (4,50), ОЧТГМ (4,53), ЧМТ + СЧТР (4,80) и ВМКР (4,84). Более высокое среднее значение баллов по ШКГ определялось в группах, где ОЧТГМ сопровождалась травматическим кровоизлиянием с формированием гематомы, эвакуированной хирургическим путем ($p = 0,001$). Данные представлены в табл. 1.

Изучена частота встречаемости глубокой комы, соответствующей 3 баллам по ШКГ, в группах доноров и по каждому индивидуальному клиническому диагнозу. Наиболее часто наблюдали глубокую кому у возможных доноров с травматическими и сосудистыми повреждениями головного мозга, не сопровождавшимися хирургической эвакуацией внутримозгового объема (гематомы). Самый низкий удельный вес глубокой комы (20,2%) наблюдали в группе возможных доноров с ОЧТГМ + ТРКР. Среди индивидуальных клинических диагнозов выявлены случаи встречаемости терминальной комы, составившие 100% случаев – ОРГ, ОЧТГМ + САК (рис. 6). Неблагоприятно влияет на прогноз и сочетание ОЧТГМ, травматического САК, переломов свода и основания черепа, СЧТР. При таком объеме повреждения частота комы 3 балла по ШКГ у возможных доноров составила 80%, по нашим наблюдениям. В результате изучения уровней комы среди групп возможных доноров органов удалось установить, что сочетание очаговой травмы головного мозга и травмы иных частей тела (сочетанной травмы) на 30% увеличивает частоту встречаемости терминальной комы.

Исследование факторов, оказывающих влияние на исход донорского процесса, мы не ограничили только изучением клинических диагнозов

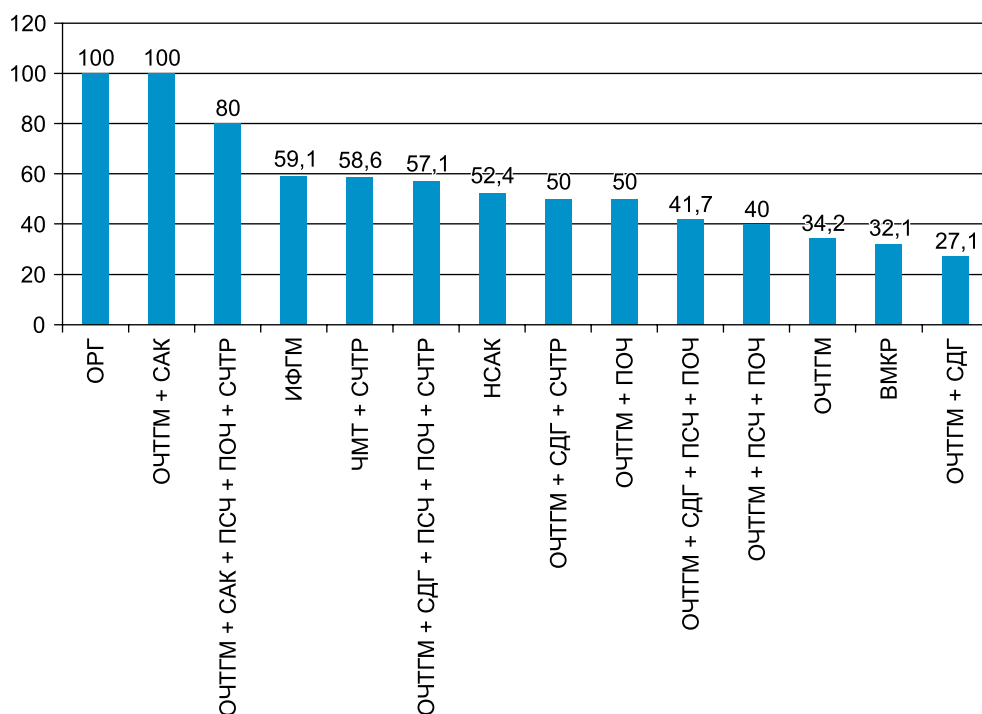


Рис. 6. Индивидуальная частота встречаемости (%) терминальной комы (ШКГ = 3 балла) в распределении по клиническим диагнозам возможных доноров (ОРГ – огнестрельное ранение головы; ОЧТГМ – очаговая травма головного мозга; САК – субарахноидальное кровоизлияние; ПСЧ – перелом свода черепа; ПОЧ – перелом основания черепа; СЧТР – сочетанная травма; ИФГМ – инфаркт головного мозга; ЧМТ – черепно-мозговая травма; СДГ – субдуральная гематома; НСАК – нетравматическое субдуральное кровоизлияние; ВМКР – внутримозговое кровоизлияние)

возможного донора. Был выполнен анализ клинических триггеров донорского процесса в медицинских организациях и сроки формирования первичных вызовов медицинскими организациями.

8 больниц из 14 (57,1%) в 25% вызовов ориентировались на уровень комы 3 балла по ШКГ; 4 больницы из 14 (28,6%) не менее 50% вызовов осуществляли к возможным донорам с терминальной комой. Хотели бы констатировать, что уровень комы возможного донора, определяемый с использованием оценочных шкал, является оптимальным донорским триггером.

Медицинская организация при формировании вызова должна ориентироваться не только на глубину комы возможного донора, но и на ее длительность, особенно терминальной комы.

Анализ ANOVA, выполненный для группы пациентов с терминальной комой, показал статистически достоверную разницу по срокам вызова ($p = 0,003$), выявив 3 учреждения здравоохранения (ГКБ № 36, НИИ СП и ГКБ № 1) с наибольшими сроками вызова (3,70; 3,50; 3,20 дня). Сроки вызовов сопоставили с исходами данных вызовов. Исходами явились – констатация смерти мозга, остановка кровообращения, отказ от донорства по медицинским причинам. Среди учреждений, показавших наибольшие сроки вызовов, число возможных доноров, у которых наступила остановка кровообращения и в отношении которых был вынесен отказ от донорства, превысило таковое с диагнозом «смерть мозга». Исключение составил НИИ СП, где число возможных доноров, у которых была констатирована смерть мозга, превысило другие исходы в 1,5 раза. Среди медицинских учреждений со сроками вызовов в диапазоне от 0,75 до 1,33 суток также были выявлены больницы, где число возможных доноров с остановкой кровообращения и медицинскими отказами превысило число доноров с констатированной смертью мозга. Представленные данные позволили нам сделать вывод о том, что помимо срока формирования первичного вызова есть еще факторы, вероятно, оказывающие влияние на исходы донорского процесса.

Дополнительным подтверждением вышеприведенному выводу стал результат сопоставления для всего пула возможных доноров средних значений уровня глубины комы, сроков вызовов и числа органов, полученных от одного донора. Несмотря на то что в учреждениях с наибольшими сроками вызовов число органов, полученных от одного донора, меньше, чем в учреждениях, направлявших свои вызовы раньше, мы не можем назвать это устойчивой зависимостью. В ряде больниц мы увидели, что при небольших сроках направления вызова (до 1,0 суток) наблюдается менее 3,0 органов, полученных от одного донора. Соответственно, помимо глубины комы возможного донора и срока направления первичного вызова в донорскую службу имеется дополнительный важный фактор, оказывающий влияние на результат донорского процесса. Таким фактором оказалось медицинское состояние пациента, находящегося в терминальной коме. Дополнительным подтверждением этому стал результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, который не выявил статистически достоверной разницы ($p = 0,64$) в количестве органов, полученных от одного донора между группами эффективных доноров с разными сроками вызова (0–3 дня; 4–7 дней; более 7 дней), рис. 7.

По каждой группе возможных доноров, находившихся в состоянии комы 3 балла по ШКТ, проанализированы потери, связанные с гемоконтактными инфекциями, отказами со стороны родственников и администрации учреждений. Кроме того, по каждой группе установлен удельный вес констатации смерти мозга, СЛС и отказов от донорства по медицинским причинам. Внутригрупповая конверсия между возможными доно-

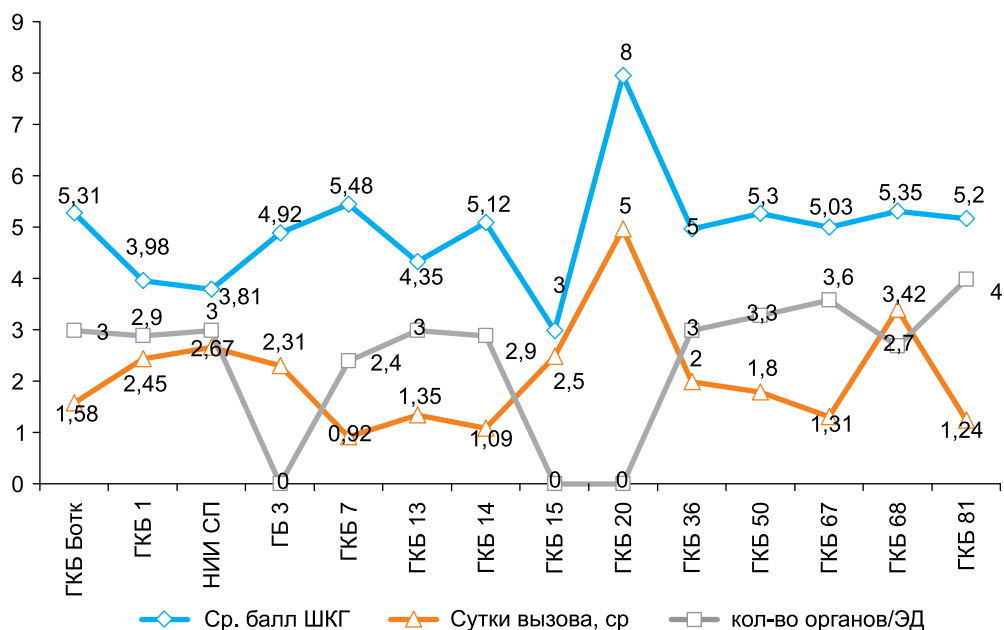


Рис. 7. Средние значения показателей «сутки вызова», «баллы по ШКГ», количество органов на одного эффективного донора в распределении по учреждениям в 2013 г.

рами с терминальной комой в потенциальных доноров с завершенной диагностикой смерти мозга оказалась наибольшей для ОЧТГМ + ТРКР + костные повреждения черепа (78,6%), НСАК (66,7%), ОЧТГМ + костные повреждения черепа (57,1%), рис. 8. Возникает вопрос: почему конверсия пациентов с терминальной комой в потенциальных доноров с констатированной смертью мозга не составляет 100%?

В ходе донорского процесса, от выявления возможного донора органов в медицинской организации до констатации смерти головного мозга, могут возникать причины необратимого и обратимого характера, препятствующие установлению диагноза «смерть головного мозга». Анализ показал, что из 182 пациентов с терминальной комой в 39,6% был установлен диагноз «смерть мозга», в 17,6% случаев была констатирована смерть на основании сердечно-легочных критериев, в 17,6% случаев были выявлены различные гемоконтактные инфекции, в 18,7% случаев специалистами донорской службы было принято решение об отказе от донорства органов в силу медицинских противопоказаний, 6,6 и 0,6% составили отказы администрации медицинских учреждений и родственников возможных доноров соответственно. Основываясь на вышеприведенных данных, можно говорить о том, что частота диагностики смерти мозга среди пациентов с ШКГ = 3 балла практически вдвое меньше за

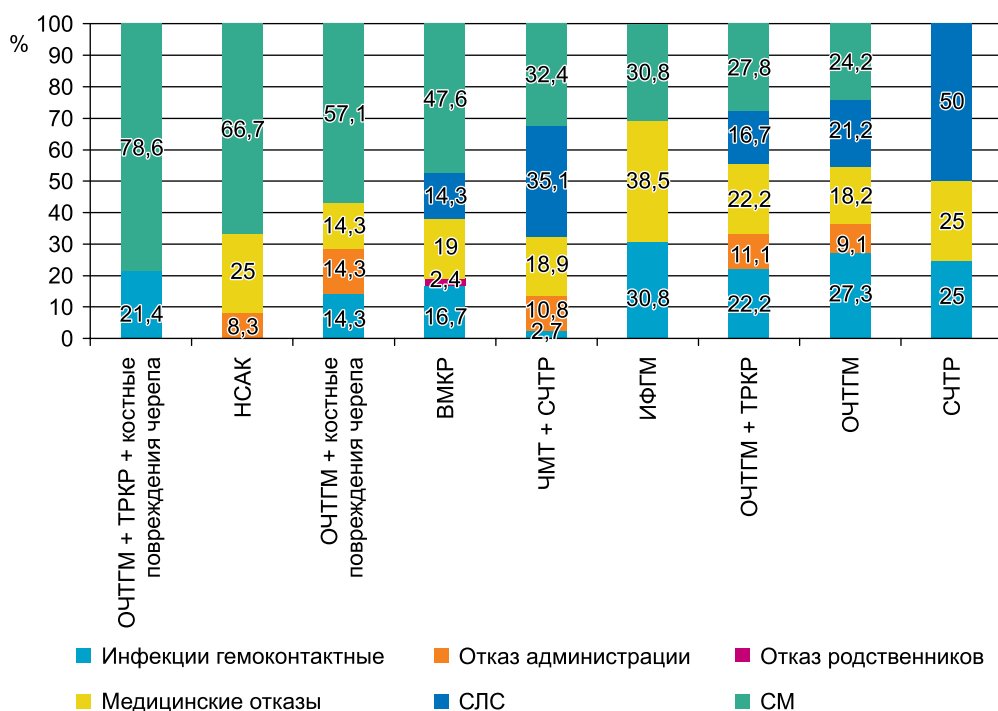


Рис. 8. Исходы донорского процесса в % у возможных доноров с ШКГ = 3 б. в распределении по клиническим группам в 2013 г. (ОЧТГМ – очаговая травма головного мозга; ТРКР – травматические внутричерепные кровоизлияния; СЧТР – сочетанная травма; ИФГМ – инфаркт головного мозга; ЧМТ – черепно-мозговая травма; НСАК – нетравматическое субдуральное кровоизлияние; ВМКР – внутримозговое кровоизлияние; СЛС – сердечно-легочная смерть; СМ – смерть мозга)

счет потерь возможных доноров, связанных с наступлением остановки кровообращения и принятием решения об отказе от донорства по медицинским показаниям.

Главной проблемой, ответственной за потери возможных доноров, связанной с наступлением остановки кровообращения, оказалось несоблюдение, полное или частичное, принципов алгоритма поддержки витальных функций у пациентов в терминальной коме. Выполнено сравнение исходов донорского процесса между группами возможных доноров, у которых алгоритм использовался в полном объеме ($n_1 = 74$), использовался частично ($n_2 = 17$) и не использовался совсем ($n_3 = 47$). В группе возможных доноров, где алгоритм использовался в полном объеме, отмечается наибольшая частота констатации смерти головного мозга – 94,6%; в группе с частичным использованием алгоритма ни одного случая констатации смерти мозга не зарегистрировано, при этом в 7 случаях отмечается ос-

тановка сердечной деятельности, в 10 случаях было принято решение об отказе по медицинским показаниям; в группе возможных доноров, где алгоритм не использовался совсем, в 1 случае была констатирована смерть мозга, в 18 случаях наступила остановка кровообращения и в 28 случаях вынесено решение об отказе от дальнейшего наблюдения возможного донора по медицинским показаниям ($p = 0,0005$).

Нам представляется, что наиболее сложным этапом развития донорства органов в России был и остается этап, связанный с организацией процедуры диагностики смерти головного мозга у возможных доноров. Влияние устоявшейся практики диагностики смерти мозга на успешное развитие донорских программ сложно переоценить.

Благодаря работе инновационной модели увеличилось число случаев диагностики смерти мозга на 36,3% в 2013 г. vs 2012 г., и на 15,6% в 2014 г. vs 2013 г. на фоне отсутствия значимого роста в количестве первичных вызовов к возможным донорам, что указывает на изменение организационных подходов внутри процесса донорства органов в медицинских организациях (рис. 9).

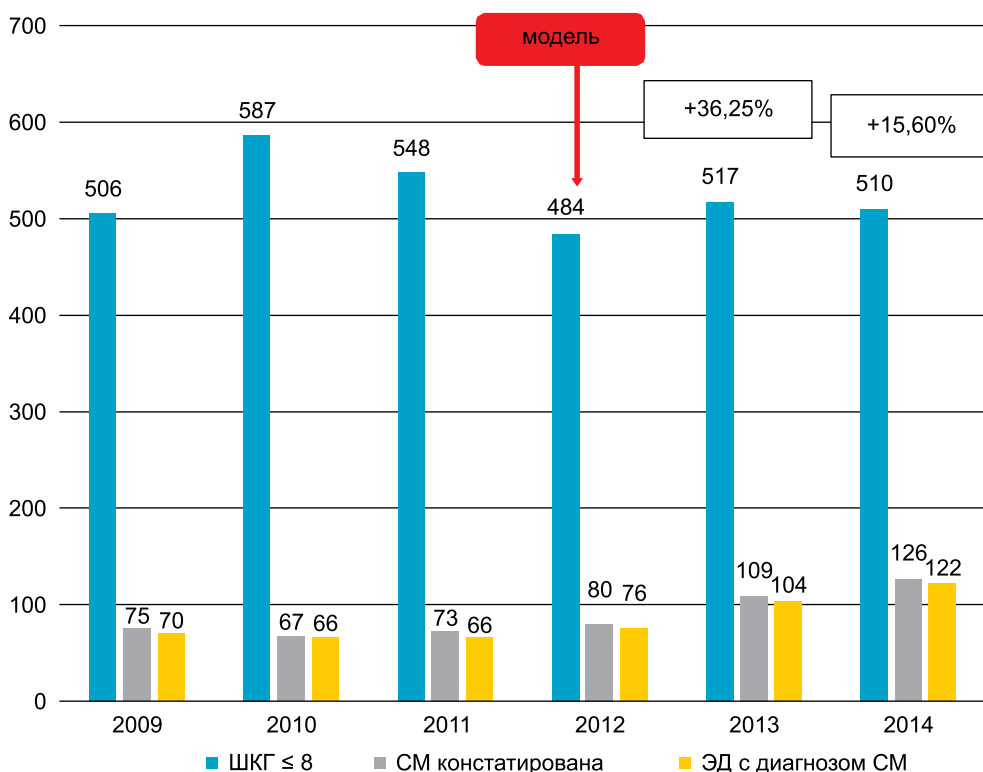


Рис. 9. Наблюдаемая динамика частоты встречаемости смерти головного мозга среди пациентов с ШКГ ≤ 8 баллов в 2009–2013 гг. (ШКГ – шкала комы Глазго; СМ – смерть мозга; ЭД – эффективные доноры)

К таким подходам, внедренным в рамках инновационной модели, относятся учет клинического диагноза при первичной оценке возможного донора, использование в качестве донорского триггера уровня комы в баллах по ШКТГ, работа с медицинскими организациями по своевременному направлению первичного вызова, использование алгоритма поддержания витальных функций у возможного донора с глубоким и терминальным уровнями комы.

Вышеуказанные организационные подходы способствовали не только повышению частоты диагностики смерти мозга, одновременно это сопровождалось снижением частоты остановки кровообращения у возможных доноров на 38,2% и снижением частоты медицинских отказов от донорства на 24,2%.

Если сравнивать динамику количества донорских органов, направленных МКЦОД на трансплантацию в 2013 г. относительно 2009 г., то разница составляет +75,5% (216 vs 379 соответственно). При этом число ЭД с СМ в 2013 г. увеличилось относительно 2009 г. на 49,3%. Такая значительная разница в количестве донорских органов, полученных в 2009 г. и 2013 г., связана с увеличением количества донорских органов, приходящихся на одного донора. До 2012 г. количество органов, полученных от одного ЭД с СМ, не превышало 3,2. В 2012, 2013 гг. данный показатель увеличился до 3,6 органа на одного донора. Вместе с тем в 2014 г. отмечается снижение этого важного показателя к значению 3,2 органа, полученного от одного донора, на фоне продолжающегося роста общего количества доноров с СМ в 2014 г. Был выполнен анализ причин данного явления (рис. 10).

Непараметрический анализ с использованием критерия χ^2 не выявил статистически достоверной разницы в динамике по годам между эффективными донорами с СМ по таким показателям, как средний возраст, пол, клинический диагноз. Несмотря на количественный рост эффективных доноров каждый год, начиная с 2012 г. наблюдается снижение количества эксплантаций печени с долевым соотношением выполненных эксплантаций и отказов в 2013 г., составившем 51,5 и 47,5% соответственно ($p = 0,23$). В 2014 г. наблюдалась аналогичная ситуация, когда от 122 доноров со смертью мозга было экспантировано 63 трансплантата печени (51,6%). Ситуация, идентичная эксплантации печени, наблюдается и с эксплантацией поджелудочной железы. С увеличением количества доноров с СМ число эксплантаций поджелудочной железы остается прежним ($p = 0,16$). Рост числа органов, полученных от одного донора, в 2012, 2013 гг. происходил за счет изменений в эксплантации сердца ($p = 0,005$), почек ($p = 0,05$), легких ($p = 0,05$), рис. 11.

Значительный вклад в увеличение удельного веса эксплантаций сердца и почек у доноров с СМ внес пересмотр донорских критериев в сторону их расширения специалистами ряда трансплантационных программ

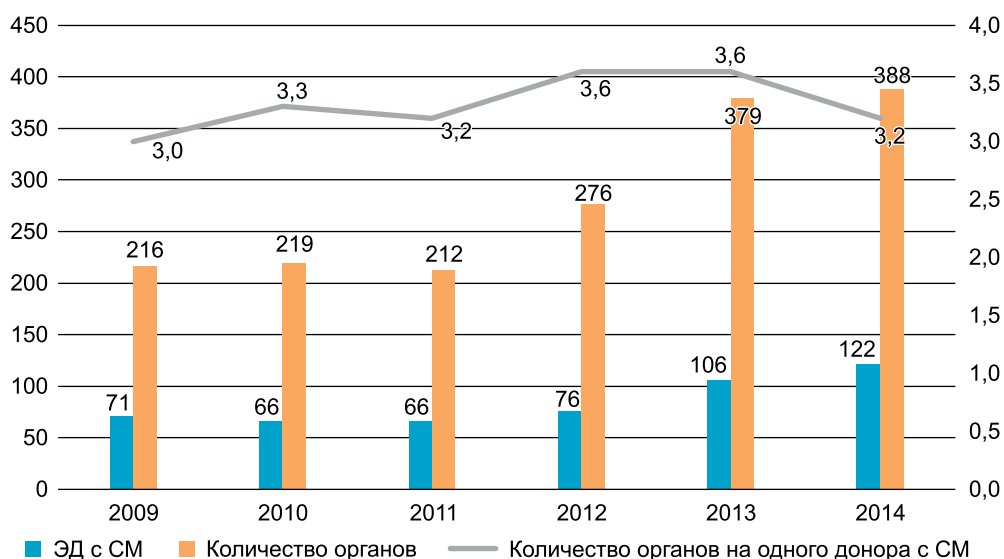


Рис. 10. Динамика посмертного донорства после констатации смерти мозга в 2009–2013 гг. (ЭД – эффективные доноры; СМ – смерть мозга)



Рис. 11. Динамика эксплантаций донорских органов от доноров с диагнозом СМ в 2009–2014 гг.

и МКЦОД. В главе представлены детальные материалы о том, как менялась динамика эксплантаций донорского сердца с учетом клинического диагноза донора и его возраста. Было показано, что изменился средний возраст эффективных доноров сердца в сторону его увеличения ($p = 0,0005$), наблюдалась быстрая динамика роста ЭД возрастного диапазона 41–50 лет, появление ЭД возрастного диапазона 51–60 лет и старше 60 лет (рис. 12). В 2014 г. относительно 2013 г. количество ЭД сердца с цереброваскулярными заболеваниями превысило количество ЭД с ЧМТ (57,0% vs 40,5%).

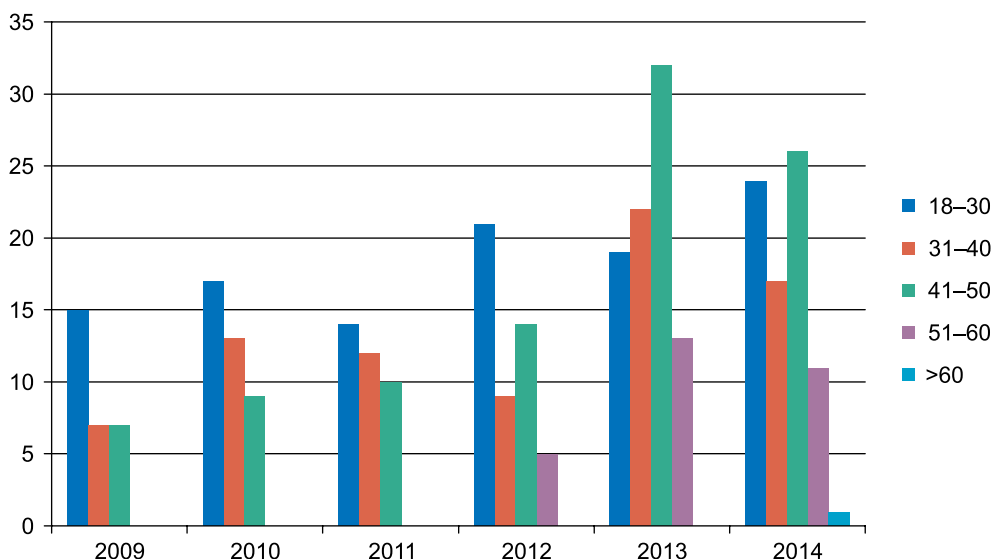


Рис. 12. Динамика возрастных групп доноров сердца в 2009–2014 гг.

Представлены данные использования донорских почек от доноров с высоким уровнем креатинина крови непосредственно перед изъятием органов. Не выявлено статистически достоверной разницы в частоте возникновения ОФТ у реципиентов, получивших почки от разных возрастных групп доноров. Вместе с тем выявлена статистически подтвержденная прямая зависимость между повышенными значениями креатинина и мочевины у реципиентов при выписке и повышением возраста донора почек.

Вызывает обеспокоенность количество случаев отказа от эксплантации печени и неполного использования пула потенциальных доноров со смертью мозга. Выполненный в работе анализ действующей в Москве логистики организации изъятия экстраренальных органов показал, что последняя нуждается в модернизации. Окончательное решение об эксплантации экстраренального органа (сердца, печени, легких и т. д.) принимается

специалистами центра трансплантации единолично непосредственно после визуальной оценки органа и (или) выполнения экспресс-биопсии (в случае оценки донорской печени), после чего выполняется либо эксплантация донорского органа, либо отказ от органа. С целью сокращения необоснованных потерь экстраренальных донорских органов необходимо изменение логистики организации мультиорганной эксплантации с участием в данном процессе специалистов не менее двух центров трансплантации.

Внедрение инновационной модели донорства органов позволило увеличить общее количество донорских органов, направляемых на трансплантацию, увеличить количество органов, получаемых от одного донора, начать работу с донорами, имеющими расширенные донорские критерии и более полноценно использовать имеющийся донорский потенциал.

Повышение уровня организации донорского процесса должно сопровождаться симметричными изменениями и при оказании трансплантологической помощи. В противном случае успехи, полученные в ходе совершенствования донорства органов, не способствуют достижению главной цели – повышению эффективности оказания трансплантологической помощи.

Несмотря на значительный рост количества ЭД с диагнозом СМ, практика эксплантации органов, преимущественно почек, у доноров с СЛС продолжает оставаться актуальной для отечественного здравоохранения. Необходимо сказать, что данный вид донорства наиболее длительно используется в России и опыт его использования формировался еще в СССР. В диссертационной работе показано, что на сегодняшний день в московской практике удельный вес данного вида донорства значительно сократился. Анализ показал, что за рассматриваемый период времени с 2009–2013 гг. число потенциальных доноров с СЛС снизилось в 1,6 раза. Изменения в структуре диагнозов со сдвигом в сторону увеличения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, выявленные в общем пуле возможных доноров, актуальны и для донорского пула с СЛС. Симметрично снижению количества потенциальных доноров с СЛС к 2013 г. снизилось и количество почек, полученных от данной категории доноров, в 2,5 раза. Изучение структуры и исходов потенциальных доноров с СЛС позволило сформировать 4 группы для дальнейшего анализа, состоящие из эффективных доноров, доноров с неудовлетворительной перфузией органов, доноров с несостоявшейся эксплантацией по причине неудовлетворительной логистики (рис. 13).

Изучение характеристик каждой группы доноров в соответствии с наступившими исходами показало, что «истинное» донорство органов после остановки кровообращения происходит, когда утрачены все возможности для диагностики смерти мозга. К таким случаям отнесены доноры с активными кровотечениями вследствие тяжелой открытой ЧМТ и(или)



Рис. 13. Ретроспективная структура пула возможных доноров с СЛС в 2013 г. (ЭД – эффективные доноры; СЛС – сердечно-легочная смерть)

тяжелой СЧТ, доноры, поступившие в учреждение здравоохранения в состоянии клинической смерти. Данную клиническую группу доноров отличают неподдающиеся коррекции тяжелая гипотензия, ацидоз, высокие уровни вазопрессорной поддержки. Тяжелые нарушения перфузии и гипоксия, вызывающие повреждения органов и тканей, при иных обстоятельствах стали бы абсолютным препятствием для их использования в целях трансплантации, но учитывая, что в подавляющем большинстве случаев сердечно-легочная смерть наступает в течение нескольких часов после поступления пациента в медицинскую организацию, донорские органы (почки) не утрачивают способности восстанавливать функцию в организме реципиента и могут быть использованы в целях трансплантации. Отдельного внимания заслуживает группа эффективных доноров с СЛС, у которых эксплантация почек после констатации сердечно-легочной смерти явилась следствием неудовлетворительного использования алгоритма поддержания витальных функций у пациента в глубокой или терминальной коме, в результате чего остановка кровообращения наступила ранее, чем была констатирована смерть головного мозга. Таких доноров мы условно обозначили как «потерянные МОД».

Потери донорских органов происходили и по причине неудовлетворительной перфузии органов консервирующим раствором. Неудовлетворительная перфузия может сопровождать донорство органов с СЛС на фоне повышения температуры тела до фебрильных цифр, гиповолемии, поздних сроках наблюдения возможных доноров (среднее для группы время наступления исхода – 4,33 сут), позднего направления сообщения в донорскую службу о наступлении остановки сердечной деятельности.

Еще одной группой доноров с СЛС, в которой эксплантация органов не состоялась, является группа с неудовлетворительной логистикой донорского процесса, когда первичный вызов к возможному донору либо сообщение о наступлении у последнего остановки кровообращения направлялись в донорскую службу в сроки, несопоставимые с возможностью донорства органов, когда имели место недостаточная периодичность наблюдения возможного донора специалистами донорской службы, недостаточное внимание предикторам ухудшения неврологического и(или) гемодинамического статуса возможного донора.

Представленный материал говорит о том, что потери возможных доноров, связанные с остановкой кровообращения, незавершившейся эксплантацией органов, могут быть минимизированы путем соблюдения алгоритма поддержки витальных функций у пациентов, выбора оптимальной тактики наблюдения возможного донора специалистами донорской службы, исходя из его клинического статуса. Немаловажную роль играет и разъяснительная работа, проводимая со специалистами отделений реанимации и интенсивной терапии, направленная на раннее выявление предикторов ухудшения состояния возможного донора и незамедлительное сообщение о них в донорскую службу.

Благодаря внедрению инновационной модели донорства органов в Москве произошли кардинальные изменения в структуре популяции эффективных доноров, когда количество доноров с СМ значительно превысило количество доноров с СЛС. Вместе с тем случаи донорства органов после остановки кровообращения ежегодно составляют от 15 до 20% случаев эффективного донорства. Данное обстоятельство необходимо учитывать и соответствующим образом выстраивать тактику работы с данной категорией доноров.

Вторая часть рассматриваемой главы диссертационной работы представлена анализом случаев медицинских отказов от донорства органов. На сегодняшний день данный вопрос представляет собой определенный компромисс между риском использования органа от донора с расширенными критериями и риском продолжения нахождения реципиента в «листе ожидания» донорского органа. В мировой практике наблюдается тенденция все большего расширения донорских критериев с учетом дефицита донорских органов для трансплантации. Проанализировав пул медицинских отказов, с которым мы сталкивались в своей практике, хоте-

ли бы акцентировать внимание на следующем: формулировка и принятие решения об отказе от возможного донора органов по медицинским показаниям находится в зоне ответственности донорской службы; решение об отказе от донора по медицинским показаниям должно приниматься при выявлении у донора абсолютных противопоказаний к донорству, при утрате возможности констатации смерти мозга и при утрате возможности осуществить эксплантацию органов после СЛС. Во всех остальных случаях окончательное решение об отказе от донорства принимается по результатам визуальной оценки донорских органов в ходе их эксплантации.

Представленная инновационная модель донорства органов доказала свою эффективность в увеличении объема оказываемой трансплантологической помощи. Модель адаптирована к условиям отечественного здравоохранения и является открытой системой с позиции ее дальнейшей модернизации и совершенствования.

Выводы

1. Инновационная модель посмертного донорства органов, разработанная в условиях действующей инфраструктуры здравоохранения города Москвы, обеспечила увеличение числа медицинских организаций, участвующих в работе по донорству органов, повышение числа случаев диагностики смерти мозга и эффективное использование популяции доноров с диагнозом «смерть мозга», а также способствовала снижению потерь возможных и потенциальных доноров с терминальным уровнем комы и объективизации отказов от использования возможных доноров по медицинским показаниям.
2. Медико-эпидемиологическими факторами, влияющими на исход донорского процесса, являются срок первичной идентификации возможного донора, уровень комы в баллах по шкале комы Глазго, клинический диагноз.
3. Главными причинами отказов от использования возможных доноров с терминальным уровнем комы являются остановка кровообращения до начала процедуры диагностики смерти мозга и медицинские противопоказания.
4. Разработанный алгоритм поддержания витальных функций у возможных доноров с терминальным уровнем комы позволяет увеличить число случаев диагностики смерти мозга на 36,3%, снизить частоту случаев остановки кровообращения на 38,2% и отказов от донорства по медицинским показаниям на 24,2%.
5. В результате использования инновационной модели донорства органов отмечается прогрессивное увеличение числа эффективных доноров со смертью мозга в динамике по годам – в 2012 г. на 15,1%, в 2013 г. на 36,8% Число эффективных доноров после сердечно-ле-

точной смерти снизилось в 2012 г. на 51,4%, в 2013 г. – на 23,5%. В период 2011–2013 гг. отмечено снижение числа изолированного изъятия донорских почек в 2,1 раза, увеличение количества мультиорганных изъятий в формате «сердце + почки» в 4,6 раза, уменьшение мультиорганных изъятий в формате «печень + почки» в 3,1 раза. Общее число эксплантированных донорских почек от доноров со смертью мозга увеличилось в 1,6 раза, эксплантированного донорского сердца – в 2,4 раза.

6. В условиях функционирования инновационной модели возможность донорства после необратимой остановки кровообращения рассматривается только в случаях, когда утрачены все возможности для диагностики смерти мозга.
7. Объективным отказом от донорства органов на основании медицинских причин является наличие абсолютных противопоказаний – онкологического заболевания в активной стадии, гемоконтактных инфекций, специфических критериев, определяемых для каждого органа. Иные медицинские причины отказа от донорства органов не носят абсолютного характера и могут быть подвергнуты пересмотру и коррекции после диагностики смерти головного мозга у возможного донора органов.
8. Использование инновационной модели донорства органов способствовало увеличению общего числа трансплантаций органов в период 2011–2013 гг. в 1,2 раза. При этом число трансплантаций органов, полученных от эффективных доноров со смертью мозга, увеличилось в 1,8 раза. Количество трансплантаций сердца за этот же период времени увеличилось на 136,0%, легких – на 80,0%, печени – на 62,5%, почек, полученных от эффективных доноров со смертью мозга, – на 68,4%.

Практические рекомендации

1. Необходимым условием использования представленной модели донорства органов является создание центрального структурного элемента модели – специализированной структуры (центра, отделения), осуществляющего координацию всех этапов донорства органов для трансплантации.
2. Для полноценной работы представленной модели необходим нормативно-правовой акт (приказ) органа управления здравоохранением, регламентирующий структуру и определяющий функции всех участников донорского процесса.
3. При первичном вызове к возможному донору органов необходимо учитывать клинический диагноз, уровень глубины комы в баллах по шкале комы Глазго, показатели центральной гемодинамики, показа-

тели кислотно-основного состояния. Далее вышеуказанные показатели регистрируются в динамике.

4. С целью минимизации потерь возможных доноров с глубоким и терминальным уровнем комы периодичность мониторингования данной категории доноров должна составлять не более 6 часов, в остальных случаях – не более 12 часов.
5. К возможным донорам с наиболее высокой степенью конверсии в потенциального донора с диагнозом смерти головного мозга относятся пациенты, чей неврологический статус по шкале комы Глазго оценивается в 3–5 баллов с утратой зрачкового, роговичного и трахеального рефлексов.
6. В практической работе целесообразно осуществлять более интенсивный мониторинг возможных доноров с такими клиническими диагнозами, как «внутричерепное кровоизлияние», «очаговая травма головного мозга», «огнестрельное ранение головы», «черепно-мозговая травма и сочетанная травма», «очаговая травма головного мозга и внутричерепное травматическое кровоизлияние» (особенно субдуральная гематома и субарахноидальное кровоизлияние). Дополнительными факторами, утяжеляющими очаговую травму головного мозга, являются, по нашим данным, переломы свода и основания черепа, а также сочетание субдуральной гематомы, субарахноидального кровоизлияния и переломов свода и основания черепа.
7. Неисполнение алгоритма поддержания целевых показателей кровообращения и газообмена в условиях реанимационного отделения у пациента с первичным или вторичным повреждением головного мозга, неврологическим статусом 3–5 баллов по шкале комы Глазго и утратой зрачкового, роговичного и трахеального рефлексов приводит к потере потенциального донора с диагнозом «смерть мозга» с возможностью выполнения мультиорганной эксплантации.
8. При выявлении полного перечня клинических признаков смерти головного мозга и отсутствия условий, ограничивающих рассмотрение диагноза «смерть мозга», в обязательном порядке инициируются мероприятия по проведению процедуры диагностики смерти мозга.
9. Решение об отказе по медицинским причинам от возможного донора органов с терминальным уровнем комы не должно приниматься до констатации смерти мозга и выполнения процедуры кондиционирования донорских органов.
10. Окончательное решение о пригодности донорских органов для трансплантации принимается при визуальной оценке донорских органов во время операции изъятия.

Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации

1. *Арефьев М.Л., Минина М.Г., Ильинский И.М.* Патоморфология нулевых биоптатов донорских почек // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 36–42.
2. *Алексеева П.Л., Долбин А.Г., Минина М.Г.* Правовое регулирование клинической трансплантации в России и за рубежом (сравнительный анализ) // *Материалы конференции «Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы)»*. – 2007. – С. 15.
3. *Арефьев М.Л., Минина М.Г., Ильинский И.М.* Ишемическое повреждение аллотрансплантированных почек и активность матриксных металлопротеиназ // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2011. – Т. 13. – № 2. – С. 103–109.
4. *Арефьев М.Л., Минина М.Г., Ильинский И.М.* Предсуществующая патология в нулевых биоптатах донорских почек и однократных биоптатах аллотрансплантированных почек // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 92–99.
5. *Минина М.Г. и др.* Влияние некоторых донорских факторов на функцию трансплантированной печени // *Материалы городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантации органов»*. – 2008. – С. 29–32.
6. *Алексеев Л.П., Хаитов Р.М., Минина М.Г.* Главный комплекс тканевой совместимости человека (HLA) и клиническая трансплантология // *Иммунология*. – 2008. – Т. 29. – № 4. – С. 237–244.
7. *Ермолов А.С., Гуляев В.А., Минина М.Г.* Доноры с небьющимся сердцем при трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2005. – № 4. – С. 43–51.
8. *Алексеев Л.П., Хаитов Р.М., Минина М.Г.* Иммуногенетика человека и клиническая трансплантация органов в России // *Иммунология*. – 2015. – Т. 36. – № 2. – С. 76–89.
9. *Филипцев П.Я., Нестеренко И.В., Минина М.Г.* Использование трупных доноров в клинической трансплантации почки // *Хирургия, журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2007. – № 11. – С. 63–68.
10. *Шкалова Л.В., Минина М.Г., Ильинский И.М.* Ишемическое повреждение в биоптатах аллотрансплантированной печени // *Современные технологии в медицине*. – 2010. – № 1–2. – С. 20–21.
11. *Хватов В.Б., Боровкова Н.В., Минина М.Г.* Количественная и качественная оценка стволовых клеток кадаверного костного мозга // *Трансплантология*. – 2009. – № 2. – С. 40–44.
12. *Сандриков В.А., Зоков А.К., Минина М.Г.* Комбинированная трансплантация панкреатодуоденального комплекса и почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2006. – Т. 8. – № 3. – С. 4–8.

13. Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Минина М.Г. Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. 14. – № 1. – С. 41–49.
14. Минина М.Г. «Пациент-ориентированное» распределение донорских органов на основе единого листа ожидания // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – Т. 14, приложение. – С. 15.
15. Минина М.Г. Инфекции у потенциальных доноров органов: всегда ли это противопоказание к донорству? // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 108–112.
16. Минина М.Г. Инфекционная безопасность и донорство органов // *Инфекции в трансплантологии* / Под ред. С.В. Готье. – М.: Триада, 2010. – С. 213–222.
17. Минина М.Г. К 15-летию Московского координационного центра органного донорства: «московская модель» донорства органов для трансплантации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т. 12, приложение. – С. 10.
18. Минина М.Г. Критические составляющие донорского процесса // *Материалы 3-й научной конференции «Московская трансплантология»*. – 2010. – С. 3.
19. Минина М.Г. Медицинские аспекты донорства органов после смерти мозга // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. 17. – № 2. – С. 131–133.
20. Минина М.Г., Андриянова Т.А., Дабасамбуева Б.В. Менеджмент потенциального донора органов – основа эффективности оказания трансплантологической помощи // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – Т. 14, приложение. – С. 16.
21. Минина М.Г. Некоторые аспекты мультиорганного донорства в Москве // *Материалы конференции «Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы)»*. – 2007. – С. 26.
22. Минина М.Г. О некоторых аспектах организации органного донорства // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 81–88.
23. Минина М.Г., Ярошецкий А.И. Потенциальные и эффективные доноры органов в Москве: состояние проблемы в 2009 г. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – Т. 12, приложение. – С. 11–12.
24. Минина М.Г. Практические аспекты трансплантационной координации в органном донорстве в Москве // *Материалы городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантации органов»*. – 2008. – С. 27–28.
25. Минина М.Г. Причины неэффективного развития органного донорства // *Трансплантология*. – 2011. – № 1. – С. 71–74.

26. *Минина М.Г. и др.* Современные принципы организации донорства органов для трансплантации // *Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре* / Под ред. М.Ш. Хубутя. – М.: АирАрт, 2011.
27. *Хубутя М.Ш., Тарабрин Е.А., Минина М.Г.* Многофакторная оценка посмертного донора с позиции трансплантации легких // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2013. – Т. 15. – № 1. – С. 12–20.
28. *Шкалова Л.В., Можейко Н.П., Минина М.Г.* Морфология ишемического повреждения аллотрансплантированной печени по данным исследования пункционных биоптатов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 16–23.
29. *Шкалова Л.В., Можейко Н.П., Минина М.Г.* Морфология кадаверной донорской печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 24–25.
30. *Ильинский И.М., Шкалова Л.В., Минина М.Г.* Морфология печени у потенциальных живых доноров сегмента печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 26–27.
31. *Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Минина М.Г.* Опыт трансплантации печени в одном центре: современные технологии и проблемы улучшения результатов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2008. – Т. 10. – № 1. – С. 5–13.
32. *Ильинский И.М., Арефьев М.Л., Минина М.Г.* Острый канальцевый некроз в нулевых и однокласовых биоптатах аллотрансплантированных почек // *Современные технологии в медицине.* – 2010. – № 1–2. – С. 20–21.
33. *Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Минина М.Г.* Оценка эффективности и безопасности отмены циклоспорина у детей в отдаленные сроки после трансплантации почки // *Терапевтический архив.* – 2009. – Т. 81. – № 8. – С. 62–64.
34. *Шкалова Л.В., Васенин С.А., Минина М.Г.* Патоморфологические критерии оценки состояния печени у потенциальных мультиорганных доноров со смертью мозга // *Современные технологии в медицине.* – 2011. – № 4. – С. 7–13.
35. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Минина М.Г.* Периферическая веноартериальная мембранная оксигенация как метод механической поддержки кровообращения перед трансплантацией сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 23–35.
36. *Пинчук А.В., Минина М.Г., Виноградов В.Л.* Этические аспекты концепции смерти мозга // *Трансплантология.* – 2013. – № 2. – С. 28–33.
37. *Минина М.Г. и др.* Практическое использование экстракорпоральной мембранной оксигенации в донорстве органов для трансплантации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2012. – Т. 14. – № 1. – С. 27–35.

38. *Нестеренко И.В., Филиппов П.Я., Минина М.Г.* Результаты трансплантации трупных почек, полученных от возрастных маргинальных доноров // *Общественное здоровье и здравоохранение*. – 2008. – № 1. – С. 77–79.
39. *Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Минина М.Г.* Техника забора печени для трансплантации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2006. – Т. 8. – № 4. – С. 15–19.
40. *Алексеев Л.П., Хаитов Р.М., Минина М.Г.* Тканевая совместимость донора и реципиента при трансплантации органов – необходимость или фантом? // *Иммунология*. – 2011. – № 4. – С. 172–177.
41. *Мойсюк Я.Г., Погребниченко И.В., Минина М.Г.* Трансплантация трупной печени в центре им. академика В.И. Шумакова // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 8–9.
42. *Нестеренко И.В., Филиппов П.Я., Минина М.Г.* Трансплантация трупной почки от возрастных маргинальных доноров возрастным реципиентам «Old for old» // *Общественное здоровье и здравоохранение*. – 2008. – № 1. – С. 69–71.
43. *Чучалин А.Г., Абакумов М.М., Минина М.Г.* Успешная двусторонняя трансплантация легких у больной с лимфангиолейомиоматозом // *Практическая пульмонология*. – 2012. – Т. 45. – № 2. – С. 62–66.
44. *Хубутия М.Ш., Годков М.А., Минина М.Г.* Оценка частоты выявления маркеров гемоконтактных вирусных инфекций у потенциальных доноров крови и органов. Тезисы X Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты» // *В мире вирусных гепатитов*. – 2013. – № 3. – С. 42–43.
45. *Хубутия М.Ш., Кабанова С.А., Минина М.Г.* Правовые и этические проблемы трансплантологии и органного донорства // *Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре* / Под ред. М.Ш. Хубутия. – М.: АирАрт, 2011.
46. *Хубутия М.Ш., Годков М.А., Минина М.Г.* Эпидемиологические и медико-социальные особенности распространения гемоконтактных вирусных инфекций у потенциальных доноров органов и доноров крови // *Вестник службы крови России*. – 2014. – № 1. – С. 17–24.
47. *Dominguez-Gil B. et al.* The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation // *Transplant. International*. – 2011. – № 24. – P. 373–378.
48. *Kaabak M. et al.* Eculizumab reverses the potentially fatal effects of kidney graft reperfusion injury // *Pediatric Transplantation*. – 2014. – Vol. 2. – № 18. – P. 44–47.
49. *Minina M., Burlutzky Y.* From a classical approach of «*in situ*» perfusion to modern pumping techniques in donors after cardiac death [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.esot.org, свободный.

50. *Minina M., Gautier S.* Systemic solutions for organ donation in Moscow, Russia // *American Journal of Transplantation*. – 2014. – Vol. 14. – Supplement 2014 World Transplant Congress Abstracts. – P. 848.
51. *Minina M., Abushaev A., Burlutzky Y.* Utilization of kidneys from donors with high terminal creatinine [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.esot.org, свободный.

Патенты

1. Патент 2328984 РФ, МПК А61В 17/00. Способ донорского забора тиреотрахеального трансплантата. Паршин В.Д., Миланов Н.О., Дадыкин С.С., Тарабрин Е.А., Гуляев В.А., Минина М.Г., Головинский С.В. Заявитель и патентообладатель Государственное учреждение «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского РАМН» (РНИЦХ РАМН) (RU). – № 2007105845/14, 16.02.2007.
2. Патент 24525119 РФ, МПК А61М 5/00. Способ компенсации глобулярного объема крови и иммуномодулирующего воздействия при трансплантации. Хубутия М.Ш., Хватов В.Б., Гуляев В.А., Журавель С.В., Чжао А.В., Кобзева Е.Н., Сахарова Е.А., Боровкова Н.В., Минина М.Г., Пономарев И.Н. Заявитель и патентообладатель Государственное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (RU). – № 2011111228/14, 25.03.2011.
3. Патент 2491552 РФ. Диагностикум для определения донорспецифических антител к главному комплексу гистосовместимости и способ его получения. Хубутия М.Ш., Боровкова Н.В., Доронина Н.В., Гуляев В.А., Минина М.Г., Жерздев С.В., Пономарев И.Н., Хватов В.Б. Заявитель и патентообладатель Государственное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (RU). – 2012116217/15, 23.04.2012.

Список сокращений

ВМКР	– внутримозговое кровоизлияние
ИФГМ	– инфаркт головного мозга
МКЦОД	– Московский координационный центр органного донорства
МОД	– мультиорганный донор
НСАК	– нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРГ	– огнестрельное ранение головы
ОФТ	– отсроченная функция трансплантата
ОЧТГМ	– очаговая травма головного мозга
ПЛС	– перелом лицевого скелета

ПОЧ	– перелом основания черепа
ПСЧ	– перелом свода черепа
РТО	– Российское трансплантологическое общество
САК	– субарахноидальное кровоизлияние
СДГ	– субдуральная гематома
СЛС	– сердечно-легочная смерть
СМ	– смерть мозга
СЧТР	– сочетанная травма
ТРКР	– травматическое кровоизлияние
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЭД	– эффективный донор
ЭПГ	– эпидуральная гематома

**МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОЗДНЕГО ОСТРОГО И АКТИВНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Артюхина Л.Ю., Столяревич Е.С.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аллотрансплантация почки (АТП) в настоящее время является приоритетным методом лечения терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН). Несмотря на успехи, достигнутые в трансплантологии за последние годы, отторжение остается одной из основных причин поздней дисфункции почечного трансплантата, в том числе в поздние сроки после АТП. Клинические проявления отторжения стали менее выраженными, и как правило, проявляются лишь повышением уровня креатинина крови или даже протекают субклинически. Однако влияние гуморального отторжения на отдаленную судьбу трансплантата остается определяющим [19, 35, 86, 94, 127, 129, 153, 155]. Исследования последних лет показали, что именно отторжение является основной причиной потерь трансплантированной почки в отдаленные сроки после АТП, при этом в большинстве случаев позднее отторжение протекает с активацией гуморального звена иммунитета [65, 69].

Активация гуморального звена иммунитета в развитии поздних эпизодов отторжения во многом определяет его резистентность к терапии и плохой прогноз независимо от морфологического варианта последнего. Традиционно выделяют острое и хроническое гуморальное отторжение, однако по своей сути эти варианты отторжения являются стадиями одного и того же процесса, начинающегося с продукции антидонорских антител, которые формируют комплекс с антигенами на поверхности эндотелия, что приводит к активации системы комплемента по классическому пути, ведущей к развитию микроциркуляторного воспаления (острое отторжение) и последующей репарацией сосудов микроциркуляторного русла (хроническое отторжение) [52, 67, 72, 156, 129, 130].

Таким образом, первым, наиболее ранним этапом гуморального отторжения является продукция антител к антигенам донорского органа. В последние годы были предложены различные схемы лечения гуморального отторжения, направленные на удаление антидонорских антител и на предупреждение их дальнейшего образования. Лечение, как правило, включает в себя высокие дозы внутривенного человеческого иммуноглобулина (ВВИГ) в сочетании с плазмаферезом и ритуксимабом, применяемые в различных комбинациях и режимах [52, 56, 87]. Некоторые из них показали себя достаточно эффективными для лечения эпизодов острого гуморального отторжения, что было продемонстрировано в ряде исследований [93, 124, 146]. В случаях же хронического отторжения при уже сформировавшихся структурных изменениях результаты лечения, как правило, неудовлетворительны. На сегодняшний день опубликованы данные лишь нескольких небольших исследований, результаты которых крайне противоречивы [36, 39, 61, 81]. Тем не менее в ряде случаев авторы отмечают стабилизацию функции почечного трансплантата даже при сформировавшихся хронических изменениях, в том числе по типу трансплантационной гломерулопатии, традиционно считающейся наиболее распространенной и резистентной к терапии формой хронического гуморального отторжения. Таким образом, вопрос об эффективности лечения и оптимальной схеме терапии при позднем гуморальном отторжении до настоящего времени остается предметом изучения.

Цель исследования

Оценка эффективности использования комбинированной терапии плазмаферезом, внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и ритуксимабом для лечения позднего острого и хронического гуморального отторжения в зависимости от клинико-лабораторных и морфологических особенностей отторжения.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинические и лабораторные признаки острого и хронического гуморального отторжения трансплантированной почки.
2. Изучить связь различных морфологических факторов с прогнозом выживаемости почечного трансплантата при гуморальном отторжении.
3. Оценить значение отдельных клинических факторов для отдаленного прогноза гуморального отторжения.
4. Изучить влияние комбинированной терапии плазмаферезом, внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и ритуксимабом на прогноз при остром и хроническом гуморальном отторжении.

5. Выявить клинико-лабораторные и морфологические факторы, ассоциированные с неэффективностью лечения и прогрессирующим течением гуморального отторжения.

Научная новизна работы

Уточнены основные клинико-лабораторные и морфологические характеристики различных вариантов гуморального отторжения почечного трансплантата и определено их диагностическое и прогностическое значение. Разработан и внедрен в клиническую практику протокол лечения гуморального отторжения. Проведен анализ результатов комбинированного лечения плазмаферезом в сочетании с ВВИГ и ритуксимабом для пациентов с острым и хроническим гуморальным отторжением. Изучены факторы, определяющие эффективность лечения. Результаты проанализированы в сравнении с контрольной группой (ретроспективный анализ) пациентов, не получавших лечение по данному протоколу.

Теоретическая и практическая значимость

Разработаны новые подходы к лечению дисфункции трансплантата, обусловленной острым и хроническим гуморальным отторжением в зависимости от клинико-лабораторных проявлений, особенностей морфологической картины. Разработан и внедрен в клиническую практику протокол лечения гуморального отторжения с использованием плазмафереза, ВВИГ и ритуксимаба. Определены показания к проведению комплексной терапии гуморального отторжения. Продемонстрирована эффективность применения данной комплексной терапии в отношении острого и хронического активного гуморального отторжения для стабилизации функции трансплантата и улучшения отдаленных результатов трансплантации почки.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы использовано гистологическое исследование биоптатов почечных трансплантатов с проведением световой микроскопии и иммунофлюоресценции с определением фиксации C4d, подтверждающей донорспецифичность и комплементсвязывающую способность выявленных анти-HLA антител. Проводилось исследование анти-HLA антител у пациентов после трансплантации почки с использованием методов твердофазного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комбинированная терапия с использованием плазмафереза, ВВИГ и ритуксимаба позволяет замедлить темпы прогрессирования ост-

рого и хронического гуморального отторжения в поздние сроки после АТП.

2. Лечение гуморального отторжения наиболее эффективно в случаях умеренно выраженной дисфункции (уровень креатинина крови от 0,2 до 0,3 ммоль/л) и протеинурии, не превышающей 1 г/сут.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность первого нефрологического отделения (нефрологии и патологии трансплантированной почки) и клинико-диагностического нефрологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», в учебном процессе на кафедре нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в хирургическом отделении № 1 (отделение трансплантации печени и почки) ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в отделе трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, в отделении по пересадке почки ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России. Основные положения данной диссертационной работы могут быть рекомендованы для применения в отделениях трансплантации почки, хирургических и терапевтических отделениях, занимающихся лечением больных с почечным трансплантатом.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 140 пациентов (мужчин – 84, женщин – 56), находившихся на стационарном лечении в 1-м нефрологическом отделении ГКБ № 52 в связи с морфологически верифицированным острым ($n = 59$) и хроническим ($n = 81$) гуморальным отторжением трансплантата. Возраст пациентов находился в диапазоне от 17 до 68 лет, сроки выявления дисфункции РАТ находились в диапазоне от 3 до 219 мес. (в среднем $74,5 \pm 59,2$ мес.) после АТП. Длительность наблюдения составляла от 3 до 93 мес.

116 реципиентов получали на момент верификации диагноза 3-компонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ), включавшую ингибитор кальциневрина (циклоспорин-А либо такролимус) в сочетании с преднизолоном (у всех) и микофенолатами или азатиоприном. В 10 случаях имела место ИСТ на базе ингибиторов пролиферативного сигнала (эверолимус) в сочетании с низкими дозами циклоспорина и кортикостероидами.

У 20 реципиентов применялась 2-компонентная иммуносупрессивная терапия преднизолоном и циклоспорином либо такролимусом.

Из клинико-лабораторных признаков оценивался уровень АД, показатели креатинина крови и протеинурии, расчетная СКФ.

Дисфункция трансплантата проявлялась повышением уровня креатинина в плазме крови от 0,14 до 0,8 ммоль/л (в среднем $0,25 \pm 0,13$ ммоль/л) и/или появлением протеинурии более 0,5 г/сут, сохранявшейся в течение месяца и более. У 15 пациентов протеинурия была единственным проявлением повреждения трансплантата и не сопровождалась повышением креатинина плазмы крови.

Диагноз выставлялся на основании морфологического исследования в соответствии с критериями классификации Banff (2009 г.), иммунофлюоресцентного исследования с моноклональными FITC-мечеными антителами к C4d-фрагменту комплемента (Quidel) и исследования АТ к HLA I и II классов методом ELISA и LUMINEX. При этом оценка результатов проводилась полуколичественным анализом по уровню плотности образца для ELISA и по уровню средней интенсивности флуоресценции (MFI) для LUMINEX.

Из морфологических характеристик оценивалось также наличие сопутствующего клеточного отторжения, тяжесть гломерулосклероза и выраженность интерстициального фиброза, а также наличие признаков ТМА.

После верификации диагноза гуморального отторжения все пациенты были переведены на трехкомпонентную терапию, включавшую такролимус, препараты микофеноловой кислоты и кортикостероиды (если ранее была другая схема ИСТ). В случаях сопутствующего клеточного отторжения, имевшего место у 41 пациента, в том числе интерстициальное (Banff 1a-b) – 23 случая и сосудистое (Banff 2a-b) – 18 случаев, проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном по 250–500 мг № 3. В последующем 57 пациентов исследуемой группы получили комплексное лечение плазмаферезом (№ 4–6), внутривенным человеческим иммуноглобулином (0,5–1 г/кг) и ритуксимабом однократно 500 мг (ПФ + ВВИГ + ритуксимаб).

При прогрессировании нефропатии в течение первых 6 месяцев после проведения терапии лечение признавалось малоэффективным и повторных курсов не проводилось. В случаях, когда на фоне проведенного лечения удавалось добиться стабилизации процесса, а прогрессирование дисфункции наблюдалось после 6 месяцев с момента окончания терапии, курс лечения плазмаферезом и ВВИГ повторяли. Вопрос о повторном введении ритуксимаба решался на основании определения количества CD19+ и CD20+ В-лимфоцитов.

Контрольную группу составили 83 пациента, не получавшие специфическую терапию (группа исторического контроля). Исследуемая и конт-

рольная группы не различались по клинико-лабораторным и морфологическим признакам.

Для анализа полученных данных применяли стандартные методы статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США).

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее $\pm$ среднее квадратичное отклонение ($X \pm \sigma$). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. Статистический межгрупповой анализ данных проводился с помощью двустороннего критерия Стьюдента, внутригрупповой – с применением парного критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различия качественных признаков использовался точный критерий Фишера и χ^2 -критерий. Для признаков, распределение которых отлично от нормального, – критерии Манна–Уитни и Краскела–Уолиса.

Функция трансплантата оценивалась по уровню креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по Кокрофту–Голту. Динамика функции трансплантата оценивалась по таким показателям, как актуаральная выживаемость трансплантатов, оцененная по методу Каплана–Майера, и по скорости снижения СКФ, оцененной как СКФ конечная – СКФ исходная / длительность наблюдения в месяцах (Δ СКФ). Вероятность потери трансплантата, также как и относительный риск развития дисфункции трансплантата в зависимости от действия различных факторов, оценивалась в многофакторной регрессионной модели Кокса. Достоверность различий кривых актуаральной выживаемости устанавливалась с помощью статистических тестов Log rank и Breslow. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Выживаемость трансплантатов при гуморальном отторжении и влияние на нее отдельных клинических и морфологических характеристик

При анализе полученных данных выявляются различия в сроках развития различных вариантов отторжения и их клинических проявлениях: так, ХОТ развивалось значительно позже острого отторжения (81,9 vs 49,8 мес.; $p = 0,001$) и характеризовалось значительно более высокой протеинурией (1,45 vs 0,73 г/с; $p = 0,003$), при этом уровень креатинина плазмы значимо не различался и составлял 0,2 ммоль/л в обеих группах.

В целом выживаемость трансплантатов при гуморальном отторжении оказалась низкой и составила лишь 40,2% к трем годам после верификации диагноза и значимо не различалась в зависимости от его формы (ос-

трое либо хроническое) ($p = 0,13$). Также выживаемость трансплантатов не различалась в зависимости от морфологических признаков сопутствующего острого клеточного отторжения.

Важнейшей характеристикой, отражающей активацию эндотелия при гуморальном отторжении, является свечение C4d на ПТК. В нашем исследовании оно выявлялось у 83% пациентов и было диффузным в 56% случаев и фокальным – в 27%. Характер свечения C4d не оказывал значимого влияния на прогноз отторжения. В целом выживаемость трансплантатов не различалась в зависимости от того, были ли представлены все 3 критерия, необходимых для диагностики гуморального отторжения (морфологические признаки + C4d + анти-HLA-антитела), либо диагностика проводилась лишь по 2 критериям (морфологические признаки + C4d или морфологические признаки + анти-HLA-антитела).

Важнейшими клиничко-лабораторными характеристиками, определяющими отдаленный прогноз отторжения, являются степень дисфункции трансплантата и выраженность протеинурии на момент верификации диагноза.

Так, при уровне креатинина, на момент верификации диагноза не превышающем 0,2 ммоль/л, 3-летняя выживаемость трансплантатов составила 69,6%, при креатинине крови от 0,2 до 0,3 ммоль/л этот показатель составил 30,9%, а при выраженной дисфункции (креатинин выше 0,3 ммоль/л) у всех пациентов развился рецидив тХПН в течение первых 3 лет с момента диагностики ($p < 0,05$) (рис. 1, а).

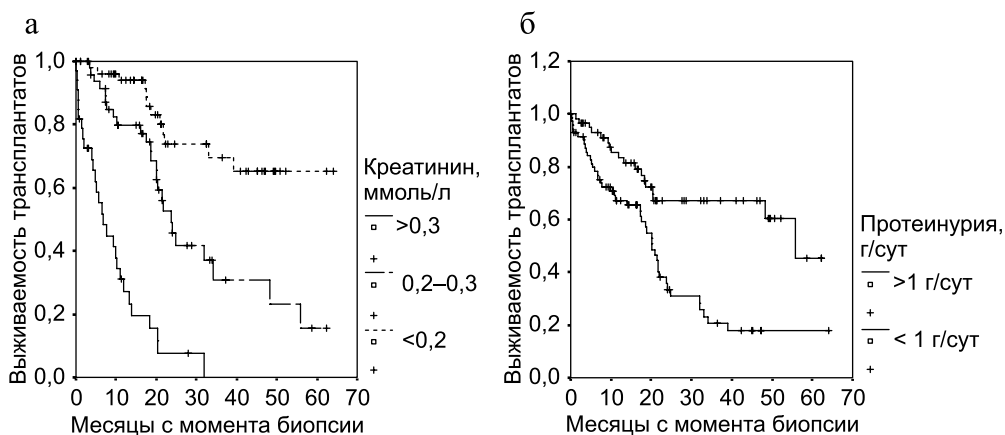


Рис. 1. Выживаемость трансплантатов в зависимости от исходного креатинина (а) и протеинурии (б)

По мере увеличения протеинурии мы отмечали снижение выживаемости трансплантатов. При этом показатели выживаемости мало разли-

чались между пациентами с протеинурией менее 0,5 г/сут и 0,5–1 г/сут, также как и между отдельными категориями пациентов, имевших протеинурию свыше 1 г/сут, и в целом выживаемость трансплантатов при протеинурии до 1 г была значимо выше, чем у имевших протеинурию более 1 г/сут (табл. 1 и рис. 1, б).

Таблица 1

**Выживаемость трансплантатов
в зависимости от выраженности протеинурии**

Выраженность протеинурии (г/сут)	<0,5	0,5–1	1–2	2–3	>3
1-летняя выживаемость	84%	82%	69%	65%	67%
3-летняя выживаемость	76%	58%	17%	29%	19%

В многофакторной регрессионной модели Кокса удалось подтвердить значимость этих клинико-лабораторных факторов для отдаленного прогноза. Так, повышение уровня креатинина на 0,01 ммоль/л увеличивало вероятность потери трансплантата на 12%, увеличение протеинурии на каждый грамм повышало этот риск на 40%. Из морфологических критериев на прогноз оказывали влияние степень интерстициального фиброза и наличие тромботической микроангиопатии.

Характер проводимого лечения также оказался фактором прогрессирования отторжения: вероятность потери трансплантата в случае проведения антигуморального лечения оказалась на 60% ниже в сравнении с нелеченным контролем ($p = 0,04$).

***Эффективность лечения ПФ, ВВИГ и ритуксимабом
при гуморальном отторжении***

При сравнении кривых выживаемости почечных трансплантатов также оказалось, что проводимое антигуморальное лечение позволяет замедлить темпы прогрессирования отторжения. Так, 3-летняя выживаемость трансплантатов у пациентов, получавших лечение, составила 49,9%, тогда как в контрольной группе этот показатель составлял 33,3% ($p = 0,004$) (рис. 2).

При этом в обеих группах отмечалось снижение функции трансплантата. Однако темпы снижения СКФ были ниже в группе получавших лечение по сравнению с контролем. Этот показатель, оцененный по ДСКФ/мес., составил $-0,2 \pm 1,4$ мл/мин/мес. и $-1,19 \pm 2,7$ мл/мин/мес. в исследуемой и контрольной группах соответственно ($p = 0,014$) (рис. 3).

Эти же закономерности сохранялись как при остром отторжении, так и при ХОТ.

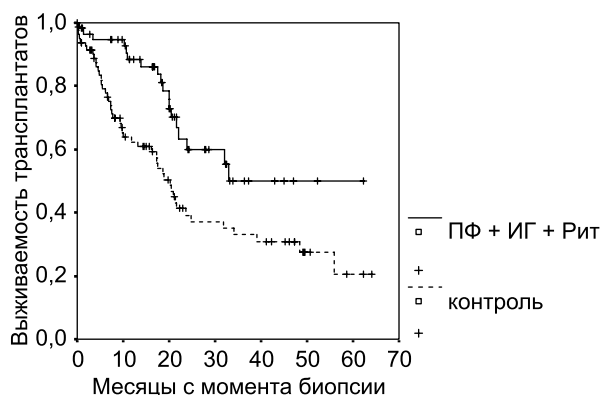


Рис. 2. Выживаемость трансплантатов в зависимости от характера проводимого лечения

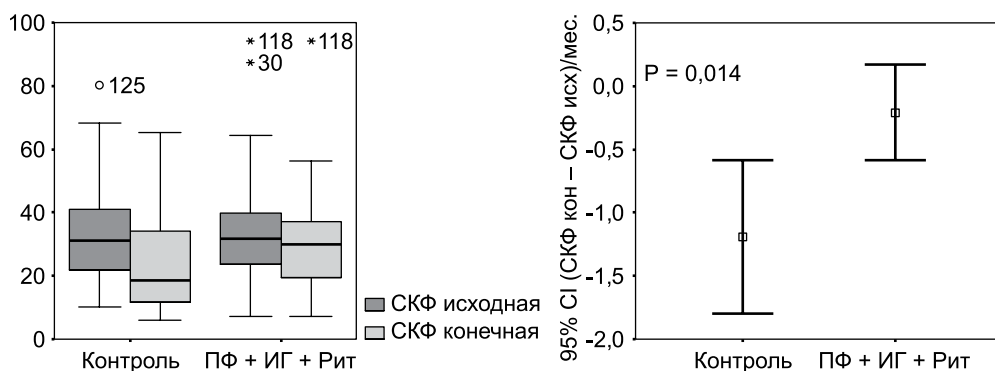


Рис. 3. Темпы снижения СКФ при гуморальном отторжении в зависимости от вида проводимого лечения

Эффективность лечения при остром гуморальном отторжении

Из 59 имевших признаки острого гуморального отторжения без сопутствующих хронических изменений 28 человек получали комбинированное лечение ПФ, ВВИГ и ритуксимабом. У этих пациентов 3-летняя выживаемость трансплантатов составила 65,2%, тогда как в группе контроля этот показатель составил 48,3%. Эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,07$), однако при сравнении кривых кумулятивной выживаемости, где в качестве исхода рассматривался не только рецидив тХПН, но и смерть пациента с функционирующим трансплантатом, 3-летняя выживаемость составила 65,2 и 44,5% в исследуемой и контрольной группах соответственно, и эти различия оказались статистически значимыми ($p = 0,04$).

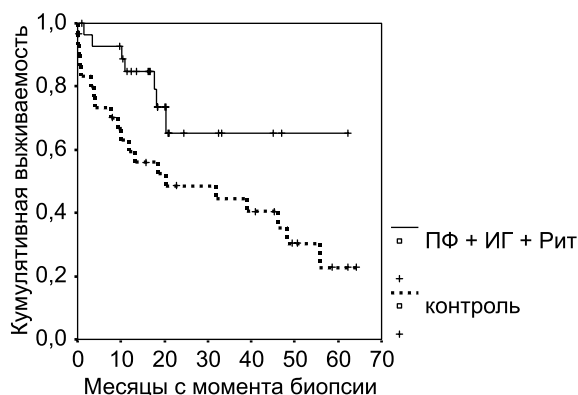


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов у пациентов с острым гуморальным отторжением в зависимости от вида проводимого лечения

На момент постановки диагноза СКФ в исследуемой и контрольной группах не различалась, составляя $31,6$ мл/мин, однако если в группе контроля в последующем отмечалось значимое снижение функции трансплантата, то в группе лечения функцию трансплантата удавалось стабилизировать. Темпы снижения СКФ оказались значительно ниже в группе получавших лечение по сравнению с контролем, составив $-0,38 \pm 1,6$ мл/мин/мес. и $-1,52 \pm 3,8$ мл/мин/мес. соответственно ($p = 0,02$) (рис. 5).

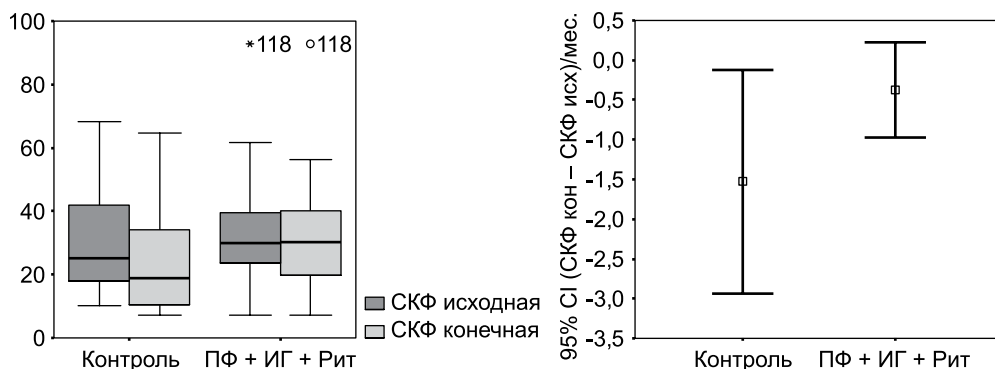


Рис. 5. Динамика СКФ у пациентов с острым гуморальным отторжением в зависимости от вида проводимого лечения

Эффективность лечения при хроническом гуморальном отторжении

Признаки хронического гуморального отторжения выявлялись у 81 пациента. В большинстве случаев (72 чел., 89%) они были представлены картиной хронической трансплантационной гломерулопатии изолиро-

ванно либо в сочетании с трансплантационной васкулопатией. Комбинированное лечение ПФ, ВВИГ и ритуксимабом получили 29 человек, и 52 пациента, не получавших лечения, составили контрольную группу. Выживаемость трансплантатов (почечная и кумулятивная) оказалась значительно более высокой в исследуемой группе по сравнению с контролем (рис. 6).

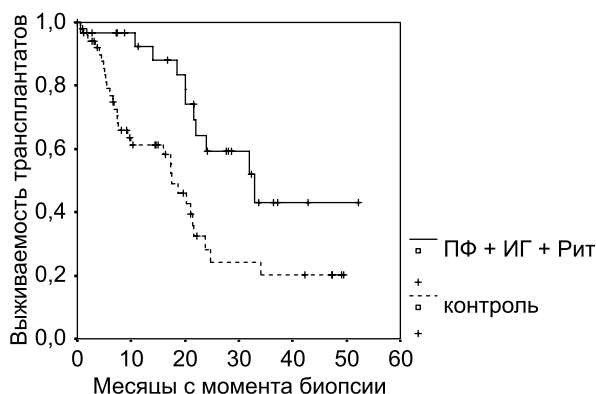


Рис. 6. Выживаемость трансплантатов при ХОТ в зависимости от проводимого лечения

На момент постановки диагноза в исследуемой и контрольной группах СКФ не различалась и составляла соответственно 32,2 и 31,5 мл/мин. Последующее прогрессивное снижение СКФ также наблюдалось в обеих группах, тем не менее темпы снижения СКФ значимо различались в зависимости от проводимого лечения (рис. 7).

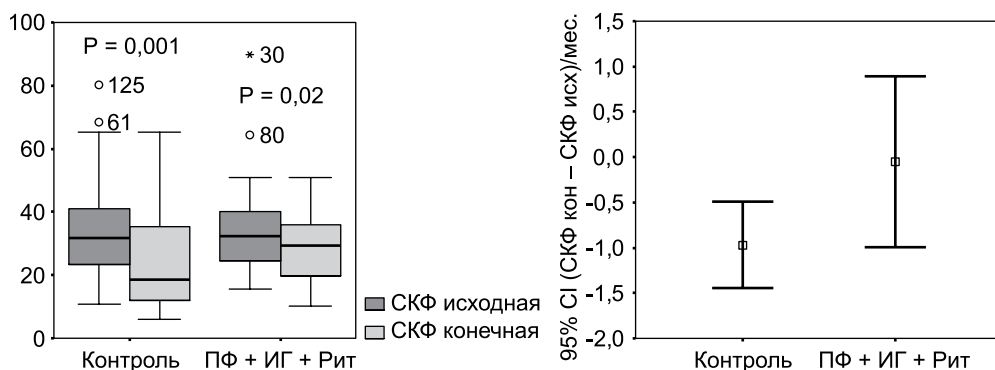


Рис. 7. Динамика СКФ у пациентов с ХОТ в зависимости от вида проводимого лечения

Клинико-лабораторные и морфологические факторы, определяющие эффективность лечения гуморального отторжения

В отличие от всей совокупности в подгруппе пациентов, получавших антигуморальное лечение, в многофакторной модели Кокса особенности морфологической картины не оказывали влияния на прогноз, а прогностически значимыми оказались лишь выраженная дисфункция трансплантата на момент верификации диагноза и наличие протеинурии более 1 г/сут. Так, если при уровне креатинина плазмы менее 0,2 ммоль/л и 0,2–0,3 ммоль/л вероятность потери трансплантата в условиях антигуморального лечения не различалась, то при уровне креатинина $\geq 0,3$ ммоль/л этот показатель возрастал в 27 раз по сравнению с уровнем креатинина менее 0,2 ммоль/л. Еще больше возрастал риск потери трансплантата при протеинурии более 1 г/сут ($OR = 37,5$). На основании исследования прогностически значимыми оказались выраженная дисфункция трансплантата на момент верификации диагноза и наличие протеинурии более 1 г/сут.

Таким образом, складывается впечатление, что проведение антигуморального лечения наиболее эффективно у пациентов, имеющих уровень креатинина не выше 0,3 ммоль/л и протеинурию не более 1 г/сут. Для проверки этой гипотезы была оценена выживаемость трансплантатов отдельно в этих подгруппах в зависимости от проводимого лечения.

Оказалось, что выживаемость трансплантатов у пациентов, имевших уровень креатинина менее 0,2 ммоль/л, была достаточно высокой и не различалась в зависимости от проводимого лечения (70,8 и 78,2% к 3 годам наблюдения в группе лечения и контрольной группе соответственно, $p = 0,5$). Наиболее эффективным лечение оказалось у пациентов, имевших уровень креатинина в диапазоне 0,2–0,3 ммоль/л: 3-летняя выживаемость составила 63% в группе лечения против 17% в группе контроля ($p = 0,002$).

У пациентов с выраженной дисфункцией трансплантата независимо от характера проводимого лечения рецидив тХПН к 3 годам наблюдения развился у всех пациентов. Тем не менее применение комбинированной терапии ПФ, ВВИГ и ритуксимабом позволило несколько замедлить темпы прогрессирования отторжения: так, 1-летняя выживаемость составляла 68,5% против 10% в группах лечения и контроля соответственно ($p = 0,002$) (рис. 6).

Еще более значимым фактором, определяющим эффективность лечения, оказалась протеинурия. Так, при ее уровне, не превышающем 1 г/сут, проводимое антигуморальное лечение в большинстве случаев позволило стабилизировать процесс, тогда как в контрольной группе отмечалось его прогрессирование: 3-летняя выживаемость составляла 84,8 и 52,5% в группах лечения и контроля соответственно ($p = 0,001$) (рис. 9, а). И на-

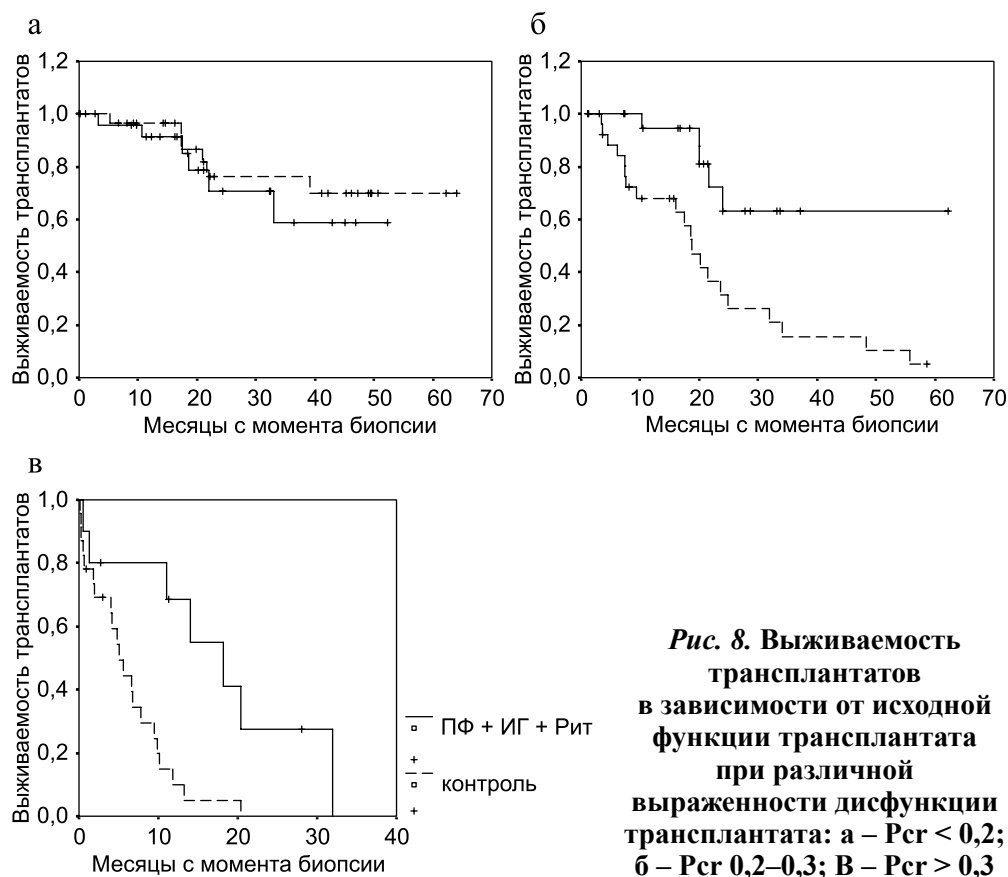


Рис. 8. Выживаемость трансплантатов в зависимости от исходной функции трансплантата при различной выраженности дисфункции трансплантата: а – $P_{cr} < 0,2$; б – $P_{cr} 0,2-0,3$; в – $P_{cr} > 0,3$

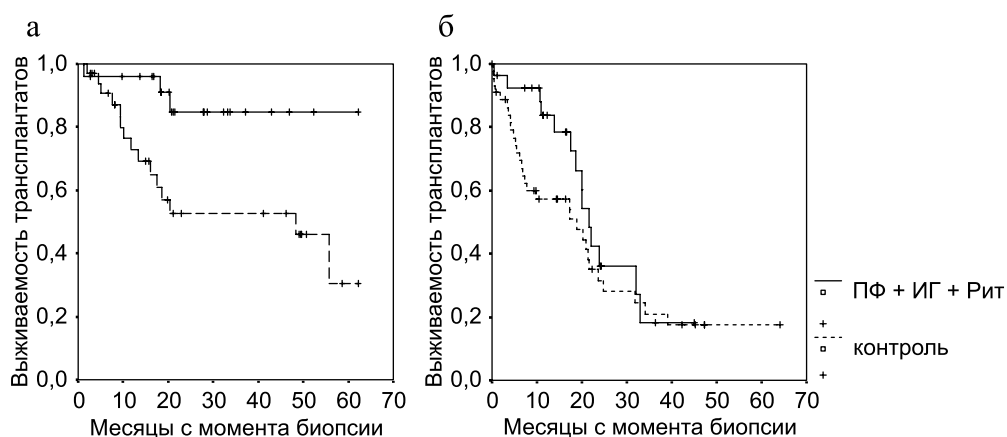


Рис. 9. Выживаемость трансплантатов у пациентов, имевших протеинурию менее 1 г/сут (а) и более 1 г/сут (б) в зависимости от проводимого лечения

против, при протеинурии свыше 1 г/сут гуморальное отторжение прогрессировало независимо от характера лечения и 3-летняя выживаемость была одинаково низкой в обеих группах (рис. 9, б).

Таким образом, лечение гуморального отторжения наиболее эффективно у пациентов с умеренно выраженной дисфункцией трансплантата (креатинин крови от 0,2 до 0,3 ммоль/л) и протеинурией, не превышающей 1 г/сут. При более выраженной дисфункции (креатинин крови от более 0,3 ммоль/л) использование комбинированной терапии ПФ, ВВИГ и ритуксимабом позволило несколько замедлить темпы прогрессирования отторжения, хотя и предотвращало развитие тХПН.

Выводы

1. Хроническое гуморальное отторжение трансплантата почки отличалось более поздними сроками развития (81,9 мес.) в сравнении с острым гуморальным отторжением (49,8 мес.; $p = 0,001$) и большей протеинурией (1,45 и 0,73 г/сут соответственно; $p = 0,003$) при одинаковом уровне креатинина (0,2 ммоль/л) в обеих группах.
2. Выживаемость трансплантатов при остром и хроническом гуморальном отторжении достоверно не различалась в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего острого клеточного отторжения, экспрессии С4d на перитубулярных капиллярах, а также характера свечения С4d (фокальное или диффузное). Независимое влияние на прогноз нефропатии оказывали распространенность тубулоинтерстициального фиброза (OR-1,038; 95,0% ДИ: 1,017–1,057; $p < 0,001$) и наличие тромботической микроангиопатии (OR-9,84; 95,0% ДИ: 1,93–50,24; $p = 0,006$).
3. Клиническими факторами, определяющими отдаленный прогноз гуморального отторжения, являются уровень креатинина крови и протеинурии на момент верификации диагноза. К трем годам наблюдения выживаемость трансплантатов составила 69,6% при уровне креатинина менее 0,2 ммоль/л; 30,9% при уровне креатинина от 0,2 до 0,3 ммоль/л; и у всех пациентов с уровнем креатинина выше 0,3 ммоль/л развился рецидив терминальной хронической почечной недостаточности. Трехлетняя выживаемость трансплантата почки при протеинурии менее 1 г/сут и более 1 г/сут составляет 67,1 и 20,6% соответственно ($p < 0,001$).
4. При гуморальном отторжении у пациентов, получавших комбинированную терапию с использованием плазмафереза, внутривенного иммуноглобулина и ритуксимаба, в сравнении с пациентами без данной терапии трехлетняя выживаемость выше (49,9 и 33,3% соответственно; $p = 0,004$), темпы уменьшения скорости клубочковой фильтрации ниже ($-0,2 \pm 1,4$ и $-1,19 \pm 2,7$ мл/мин/мес. соответс-

твенно; $p = 0,014$). Эта закономерность имела место у пациентов с острым и хроническим гуморальным отторжением.

5. Лечение гуморального отторжения наиболее эффективно у пациентов с умеренно выраженной дисфункцией трансплантата (уровень креатинина крови менее 0,3 ммоль/л) и протеинурией, не превышающей 1 г/сут. При более выраженной дисфункции использование комбинированной терапии плазмаферезом, внутривенным иммуноглобулином и ритуксимабом позволяет замедлить темпы прогрессирования отторжения, но не предотвращает развития терминальной хронической почечной недостаточности. У пациентов с протеинурией, превышающей 1 г/сут, выживаемость трансплантатов была низкой вне зависимости от проводимого лечения.

Практические рекомендации

Для обеспечения оптимальных результатов терапии важное прогностическое значение имеет ранняя диагностика позднего острого и хронического антителоопосредованного отторжения, которая должна проводится при первых проявлениях дисфункции трансплантата и/или минимальной протеинурии.

У пациентов с установленным диагнозом острого либо хронического отторжения целесообразно применение комплексной терапии, включающей сеансы плазмафереза (№ 4–6), внутривенный человеческий иммуноглобулин (0,5–1 г/кг) и ритуксимаб однократно 500 мг. При прогрессировании нефропатии в течение первых 6 месяцев после проведения терапии следует признать лечение малоэффективным и проведение повторных курсов – нецелесообразным. В случаях, когда на фоне проведенного лечения удастся добиться стабилизации процесса, а прогрессирование дисфункции отмечается после 6 месяцев с момента окончания терапии, курс лечения плазмаферезом и внутривенным иммуноглобулином рекомендуется повторить. Вопрос о повторном введении ритуксимаба необходимо решать на основании определения количества CD19+ и CD20+ В-лимфоцитов в периферической крови.

При решении вопроса о начале терапии необходимо учитывать выраженность дисфункции трансплантата и наличие протеинурии. Лечение наиболее эффективно при умеренно выраженной дисфункции трансплантата (креатинин крови от 0,2 до 0,3 ммоль/л) и протеинурии менее 1 г/сут.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Ким И.Г., Куренкова Л.Г., Федорова Н.Д., Фролов А.В., Фролова Н.Ф., Томилина Н.А. Конверсия на такролимус у пациентов с поздним острым и хроническим отторжением трансплантированной почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2011. – Т. 13. – № 2. – С. 29–36.
2. Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Фролов А.В., Ким И.Г., Куренкова Л.Г., Томилина Н.А. Значение неспецифической интерстициальной инфильтрации для прогрессирования нефросклероза в почечном трансплантате // *Нефрология и диализ*. – 2011. – № 4. – С. 446.
3. Ким И.Г., Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Фролова Н.Ф., Федорова Н.Д., Томилина Н.А. Влияние режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии на отдаленные результаты трансплантации почки // *Нефрология и диализ*. – 2012. – № 1. – С. 41–47.
4. Столяревич Е.С., Ким И.Г., Артюхина Л.Ю., Куренкова Л.Г., Федорова Н.Д., Томилина Н.А. Подходы к коррекции иммуносупрессивной терапии при хронической нефротоксичности ингибиторов кальциневрина // *Трансплантология*. – 2012. – № 3. – С. 26–32.
5. Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Ким И.Г., Куренкова Л.Г., Томилина Н.А. Морфологические особенности позднего отторжения трансплантированной почки и их влияние на течение и прогноз нефропатии // *Нефрология и диализ*. – 2012. – № 4. – С. 242–252.
6. Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Ким И.Г., Куренкова Л.Г., Томилина Н.А. Морфологические особенности позднего отторжения трансплантированной почки и их прогностическое значение // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 2. – С. 30–38.
7. Столяревич Е.С., Бадаева С.В., Томилина Н.А., Ким И.Г., Артюхина Л.Ю., Федорова Н.Д., Бухарина И.А. Сравнительный анализ биоэквивалентности, клинической эффективности и безопасности оригинального и генерического циклоспорина после трансплантации почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 1. – С. 59–67.
8. Артюхина Л.Ю., Столяревич Е.С., Иванова Е.С., Томилина Н.А. Подходы к лечению позднего острого и активного хронического отторжения почечного трансплантата: опыт одного центра // *Нефрология и диализ*. – 2015. – Т. 17. – № 3. – С. 303–312.
9. Иванова Е.С., Столяревич Е.С., Гичкун О.Е., Богданова Н.Б., Баранова Ф.С., Артюхина Л.Ю., Томилина Н.А. Сравнительный анализ методов определения антител к HLA в диагностике антителоопосредованного отторжения трансплантата почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – № 3. – С. 39–49.

Список используемых сокращений

ARM	– антителоопосредованное отторжение (antibody mediated rejection)
СуА	– Циклоспорин А
CNI	– ингибиторы кальциневрина
HLA	– человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leukocyte Antigens)
АД	– артериальное давление
АПК	– антиген презентирующая клетка
АТП	– аллотрансплантация почки
ВВИГ	– внутривенный иммуноглобулин
ИСТ	– иммуносупрессивная терапия
КС	– кортикостероиды
КПФ	– каскадная плазмофильтрация
ММФ	– микофенолата мофетил
ПТК	– перитубулярные капилляры
РАТ	– ренальный аллотрансплантат
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТКР	– Т-клеточный рецептор
Тас	– такролимус
ХТГ	– хроническая трансплантационная гломерулопатия
ТИС	– тубулоинтерстициальный склероз
тХПН	– терминальная хроническая почечная недостаточность
ХОТ	– хроническое отторжение трансплантата

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНОЙ АНУРИЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Бардовский И.А., Колсанов А.В.

В настоящее время заместительную почечную терапию (ЗПТ) в мире получают около 2,2 миллиона пациентов, при этом доля функционирующих почечных трансплантатов составляет не более 25% [Мухина Н.А. и соавт., 2009; Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. и соавт., 2011, 2014]. В последние 15–20 лет повсеместно отмечается неуклонное увеличение количества больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [Grassmann A. et al., 2005]. Число пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии, ежегодно возрастает на 6–12% [Шумаков В.И. и соавт., 2006]. В связи с этим развитие заместительной почечной терапии стоит в ряду наиболее актуальных задач современного здравоохранения. Аллотрансплантация почки является оптимальным видом лечения терминальной ХПН [Готье С.В. и соавт., 2014; USRDS2015].

Однако в трансплантологии остается целый ряд нерешенных проблем. Хирургические осложнения являются наиболее тяжелыми, большую часть которых составляют урологические осложнения – от 3 до 10% [Шумаков В.И. и соавт., 2006; Перлин Д.В. и соавт., 2013]. Риск их развития существенно возрастает у больных с длительно существующей терминальной почечной недостаточностью. Это больные с тяжелыми нарушениями гомеостаза, сердечно-сосудистой патологией, эндокринными нарушениями, с дисфункцией нижних мочевыводящих путей. Их доля в листе ожидания достигает 15% [Mishra S.K. et al., 2007]. После начала заместительной почечной терапии программным гемодиализом выделительная функция собственных почек быстро сокращается и после нескольких лет наступает анурия. При этом функциональная активность мочевых путей значительно снижается или вообще отсутствует. Как показали исследования, у 79,5% таких пациентов суточный диурез составляет в среднем 50–100 мл [Treivish N. et al., 1991]. Больные с анурией более 3 лет составляют группу повышенного риска. При длительно не функционирующем мочевом пузыре изменяется его стенка и нормальная нейрорегуляция, появляется бактериальная и грибковая флора [Еникеев М.Э., 2001; Янковой А.Г. и соавт., 2014].

Возникновение большинства урологических осложнений связано с особенностями кровоснабжения мочеточника трансплантата, а также морфологическими и физиологическими особенностями стенки мочевого пузыря после длительной анурии на фоне уремии и иммуносупрессии. Таким образом, очевидна необходимость урологического обследования пациентов, готовящихся к трансплантации почки [Лопаткин Н.А. и соавт., 2004].

Любое нарушение пассажа мочи, в том числе связанное с функциональной недостаточностью нижних мочевых путей, является предрасполагающим фактором для возникновения воспалительного процесса в пересаженной почке и может лежать в основе неудач трансплантации. Своевременная диагностика и коррекция нарушений уродинамики является основным профилактическим мероприятием по предупреждению развития пиелонефрита в трансплантате [Белорусов О.С. и соавт., 2000].

В связи с этим научные работы, направленные на разработку способов диагностики и лечения больных с длительной анурией, являются актуальными и перспективными.

Цель исследования

Разработать и внедрить способ диагностики и лечения реципиентов с длительной анурией для улучшения ближайших и отдаленных результатов трансплантации почки.

Задачи исследования

1. Разработать способ диагностики и лечения реципиентов почечного трансплантата с длительной анурией.
2. Провести сравнительный анализ результатов выживаемости реципиентов с длительной анурией и трансплантатов почки в зависимости от способа лечения.
3. Изучить влияние способа формирования анастомоза мочевыводящих путей, наличия хирургических, урологических и иммунологических осложнений на результаты трансплантаций у пациентов в группах сравнения.
4. Изучить морфофункциональные изменения мочевого пузыря на фоне длительной анурии после проведенных реабилитационных мероприятий.
5. Оценить качество жизни пациентов в группах сравнения с использованием методов доказательной медицины.

Научная новизна исследования

Теоретически обоснован, разработан и внедрен в клиническую практику новый способ диагностики и лечения больных с длительной анурией при трансплантации почки.

Впервые разработано устройство для эвакуации сгустков крови из мочевого пузыря (Получен патент на полезную модель № 109408). Созданная полезная модель устройства для эвакуации сгустков крови из мочевого пузыря позволяет более радикально и менее травматично удалять сгустки крови из мочевого пузыря в раннем послеоперационном периоде.

Разработана дифференцированная тактика лечения больных с длительной анурией при трансплантации почки в зависимости от результатов специальных исследований.

Проведен анализ результатов лечения больных с длительно не функционирующим мочевым пузырем.

Практическая значимость исследования

Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ диагностики и лечения больных с длительной анурией при трансплантации почки. Предложен персонализированный подход при лечении пациентов с длительной анурией. Комплекс разработанных рекомендаций имеет практическую значимость для урологов, нефрологов, терапевтов и трансплантологов, принимающих участие в проведении трансплантации почки, а также участвующих в ведении пациентов как до, так и после пересадки. Предложенные подходы повышают доступность трансплантаций и способствуют улучшению клинических результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный способ диагностики и лечения реципиентов с длительной анурией, включающий решение специфических вопросов предоперационной подготовки, периоперационного обеспечения и послеоперационного периода, позволяет провести операцию по трансплантации почки, улучшить ближайшую и отдаленную выживаемость пациентов.
2. Оптимальным анастомозом мочевыводящих путей у реципиентов, длительно находившихся на заместительной почечной терапии, является погружной анастомоз типа drop-in.
3. Применение способа диагностики и лечения реципиентов с длительной анурией позволяет значительно уменьшить количество урологических осложнений, сократить сроки госпитализации, улучшить качество их жизни.

4. Показано, что длительная анурия после проведенного разработанного способа диагностики и лечения не является противопоказанием для проведения трансплантации органов. Эта категория больных требует персонализированного подхода.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу Самарского центра трансплантации органов и тканей Клиник СамГМУ кафедры урологии, кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России.

Разработка собственного способа диагностики и лечения больных с длительной анурией при трансплантации почки

Разработанный нами способ диагностики и лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки включал в себя три этапа: дооперационный, периоперационный и послеоперационный.

На первом (дооперационном) этапе в листе ожидания выявляли реципиентов с длительной анурией. Далее проводили оценку состояния мочевого пузыря – его объема, состояния мышечной стенки, различных аномалий или последствий ранее выполненных урологических операций. Пациентам выполняли цистометрию, цистоманометрию, цистографию, цистоскопию, урофлоуметрию, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, предстательной железы; посев флоры мочевого пузыря.

Определяли тип мочевого пузыря: гипорефлекторный, норморефлекторный или гиперрефлекторный. По результатам обследований проводили коррекцию плана лечения. Такие пациенты нуждались в санации очагов инфекции: проведении антибиотикотерапии, противогрибковой терапии. По показаниям им удаляли собственные инфицированные почки.

При выявлении гипорефлекторного мочевого пузыря проводили подготовку с использованием физиотерапевтических методов. Ультразвуковую терапию на область мочевого пузыря проводили аппаратом «УЗТ-101ф» интенсивностью 0,4 Вт см², режим импульсный, длительность импульса 4 мс, контактно, лабильно, 7 минут. Электростимуляцию области мочевого пузыря выполняли аппаратом «Амплипульс-5» в течение 15 минут.

Медикаментозную терапию обеспечивали с помощью селективных блокаторов адренергических рецепторов, антихолинэстеразных препара-

тов. Пациент продолжал находиться в листе ожидания. Уродинамические исследования проводились пациентам как на этапе до проведения подготовки мочевого пузыря, так и после нее. Выявление сохраняющейся дисфункции нижних мочевых путей являлось показанием для продления или повторного курса медикаментозного и физиотерапевтического лечения.

Второй (периоперационный) этап проводился непосредственно перед операцией и во время трансплантации почки. Повторно выполнялось обследование мочевого пузыря: объем, состояние мышечной стенки, различных аномалий или последствий ранее выполненных урологических операций. Реципиентам выполняли цистометрию, цистоманометрию, цистоскопию, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, предстательной железы. Определяли тип мочевого пузыря: гипорефлекторный, норморефлекторный или гиперрефлекторный, что определяло коррекцию плана лечения.

Наиболее информативным методом определения характера структурных изменений в тканях, как известно, является морфологическое исследование. Исследование патогномичных признаков морфологических изменений при длительной анурии определило необходимость выполнения интраоперационной биопсии мочевого пузыря. Морфологические исследования стенки мочевого пузыря проведены 45 пациентам первой группы. Исследование операционного и биопсийного материала (окраска гематоксилином и эозином, а для выявления соединительной ткани – пикрофуксином по Ван-Гизону) проводили с помощью стандартного окулярмикрометра и сетки Г.Г. Автандилова с последующим вычислением средних показателей. Определялись средние диаметры всех отделов микроциркуляторного русла стенки мочевого пузыря. Морфологическими критериями служили средняя площадь мышечной и соединительной ткани в оболочке мочевого пузыря, а также среднее количество эпителиальных клеток на единицу длины базальной мембраны.

Во время операции выбирали наиболее оптимальный вариант восстановления мочевыводящего тракта трансплантата. Выполняли следующие виды анастомозов: погружная методика (drop-in), по Мебелью–Шумакову, по Lich, по Starzl, по Красинцеву–Баркеру, суправезикальный анастомоз. Всем реципиентам устанавливали мочеточниковые стенты (Ch 5,0–7,5).

Третий (послеоперационный) этап начинался в раннем послеоперационном периоде. Мочевой пузырь дренировали уретральным катетером обычно от 2 до 5 суток. После стабилизации состояния и удаления катетера пациенту назначали строгий режим мочеиспускания. Объем порции мочи должен быть в пределах 50 мл, затем он постепенно увеличивался и к трем неделям достигал 150–200 мл. Параллельно всем пациентам проводился курс физиотерапии: ультразвуковая терапия, электростимуляция области мочевого пузыря. У всех пациентов измеряли объем остаточной мочи и оценивали состояние чашечно-лоханочной системы транспланта-

та при помощи ультразвукового исследования. Исследовали лабораторные показатели, такие как общий анализ мочи и посев на стерильность. При нарушениях мочеиспускания назначали терапию селективными блокаторами альфа1-адренергических рецепторов, антихолинэстеразными препаратами. При выраженных нарушениях эвакуаторной функции мочевого пузыря выполняли чрескожную пункционную цистостомию. На третьем этапе также проводился контроль функционального состояния мочевого пузыря методами цистометрии, цистоманометрии, цистографии, урофлоуметрии.

Всем пациентам проводили цистоскопию, удаление мочеточниковых стентов через 3–4 недели после операции. При этом проводили мультифокальную биопсию слизистой мочевого пузыря.

Цистография выполнялась по показаниям.

В отдаленном послеоперационном периоде выполняли нефросцинтиграфию с определением накопительной и эвакуаторной функции пересаженной почки и мочевыводящих путей трансплантата.

При возникновении на любом этапе послеоперационного периода неустраняемых консервативно урологических осложнений выполняли своевременное и адекватное хирургическое вмешательство.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе Самарского центра трансплантации органов и тканей Клиник Самарского государственного медицинского университета.

С 2006 года по 2011 год выполнено 145 пересадок почки. Из оперированных – 73 пациента (50,3%) были с анурией более 3 лет.

В научном исследовании пациенты с длительной анурией были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, которые были дополнительно обследованы и пролечены по разработанному способу. Вторая группа была представлена больными, обследованными по существующему стандарту без дополнительного обследования и лечения патологии мочевыводящих путей [Национальные клинические рекомендации «Трансплантация почки», «Прижизненное донорство почки», «Посмертное донорство органов», 2014, http://transpl.ru/about_center/rto/].

В первую группу вошли 47 человек (19 женщин, 28 мужчин). Медиана возраста реципиентов почки составила 41 год, интерквартильный размах [36; 45], самому младшему реципиенту было 26 лет, самому старшему – 63. Медиана продолжительности анурии в первой группе соста-

вила 4 года, интерквартильный размах [3; 6]. Во вторую группу вошли 26 пациентов (10 женщин, 16 мужчин). Медиана возраста реципиентов почки составила 39,5 года, интерквартильный размах [32,75; 48,25], самому младшему реципиенту было 25 лет, самому старшему – 59. Медиана продолжительности анурии в первой группе составила 4 года, интерквартильный размах [3; 8,25].

В обеих группах пациентов диагностические и лечебные манипуляции, а также способ проведения трансплантации почки и формирования анастомоза мочевыводящих путей выполняли по принятым в клинике методикам. Отбор пациентов в группы производился по принципу совпадения антигенов HLA-типирования. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение по возрасту, длительности заместительной почечной терапии (ЗПТ), количеству несовпадений по HLA в группах

	I группа Me (25–75%)	II группа Me (25–75%)	p (Манна–Уитни–Вилкоксона)
Возраст на момент операции	41,00 (36,00–45,00)	39,50 (32,75–48,25)	0,804
Длительность ЗПТ	4,00 (3,00–7,00)	5,00 (4,00–8,50)	0,204
Длительность анурии	4,00 (3,00–6,00)	4,00 (3,00–8,25)	0,361
HLA x/6	2,00 (2,00–3,00)	2,00 (1,00–2,00)	0,128

Примечание. Me (25–75%) – медиана и межквартильный размах.

Заболевания, которые привели к терминальной почечной недостаточности, в обеих группах были сопоставимы. Большинство пациентов страдали хроническим гломерулонефритом: в первой группе – 41 (87%), во второй – 21 (81%).

Потенциальные реципиенты были обследованы для выявления скрытых очагов инфекции. С этой целью выполняли бактериологическое исследование мочи, мокроты, проводились осмотр стоматолога, отоларинголога, гинеколога, санировали полость рта. Мужчины старше 45 лет были консультированы урологом с целью выявления аденомы предстательной железы и решения вопроса о ее хирургическом лечении. По показаниям выполняли нефрэктомии как на этапе до трансплантации почки, так и во время нее [Лопаткин Н.А., 2004; Шумаков В.И., 2006; Янковой А.Г., 2014].

При поступлении в Самарский центр трансплантации органов и тканей почечного трансплантата, подходящего по групповой принадлежности, антигенам HLA, соответствующего пациента вызывали и госпитализировали. Непосредственно перед операцией выполняли повторное обследование, аналогичное проводимому в листе ожидания: общий анализ крови,

гемостаз, инфекции (гепатит В, С, ВИЧ, CMV), биохимические исследования (белковый статус, печеночные пробы, азотемия, электролиты), иммунологические пробы, рентгенологическое исследование легких, ЭКГ. Проводили ультразвуковое исследование щитовидной железы, брюшной полости, почек, ЭхоКГ, состояние сосудов шеи, аорты, нижних конечностей. Выполняли фиброэзофагогастродуоденоскопию [Национальные клинические рекомендации «Трансплантация почки», «Посмертное донорство органов», 2014, http://transpl.ru/about_center/rto/].

В послеоперационном периоде проводили контроль биохимических показателей (креатинин, мочеви́на, калий, натрий, хлор, кальций, магний, железо, белковые фракции, печеночные пробы, амилаза, маркеры повреждения миокарда), общий анализ крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов, количества ретикулоцитов). Контролировали концентрацию иммуносупрессивных препаратов. Осуществляли бактериологические посевы на стерильность крови, мочи, ультразвуковой контроль состояния трансплантированной почки, мочевыводящих путей.

В отдаленном периоде всем пациентам проводили динамическую нефросцинтиграфию трансплантата с оценкой функции трансплантата и проходимости мочевыводящих путей.

Перечисленные методы диагностики и лечения выполняли всем пациентам, как с длительной анурией, так и без нее.

У больных терминальной стадией ХПН, находящихся на хроническом гемодиализе, особенно у реципиентов после трансплантации почек, велика опасность развития инфекционно-гнойных осложнений.

Всем пациентам первой группы в дооперационном периоде с диагностической целью выполняли катетеризацию мочевого пузыря. Перед инвазивной диагностикой внутривенно вводили цефалоспорин третьего поколения, после вмешательства в течение 5 суток пациенты принимали таблетированные защищенные пенициллины. В послеоперационном периоде после трансплантации почки проводилась интраоперационная, послеоперационная терапия цефалоспори́нами третьего поколения в течение 7 суток, при необходимости продляли таблетированными препаратами из группы защищенных пенициллинов. В послеоперационном периоде всем пациентам проводились бактериологические исследования биологических жидкостей с определением чувствительности к антибиотикам (посевы крови, мочи, раневого отделяемого).

Проводили трансплантацию почки по одной из общепринятых методик.

Во время операции выполняли следующие виды анастомозов: погружная методика drop-in, по Мебелю–Шумакову, по Lich, по Starzl, по Кра-синцеву–Баркеру, суправезикальный анастомоз. Распределение видов анастомозов мочевыводящих путей в группах показано в табл. 2.

Таблица 2

Распределение видов анастомозов мочевыводящих путей в группах

Вид анастомоза	I группа	II группа	p (точный критерий Фишера)
Drop-in	37	3	0,000
По Мебелю–Шумакову	3	4	0,421
По Lich	3	18	0,000
Пиелоуретральный анастомоз	2	0	0,535
По Красинцеву–Баркеру	1	1	1,000
По Starzl	1	0	1,000

Всем пациентам проводили дренирование мочевыводящих путей трансплантата мочеточниковыми стентами В. Braun 5–7,5. Их удаляли в срок от 3 до 5 недель после операции. Ложе трансплантата дренировали трубчатыми дренажами с активной аспирацией по Редону. Мочевой пузырь дренировали уретральным катетером Фолея Ch 18–20 сроком от 2 до 5 суток.

Нарушения функционального состояния мочевого пузыря определяются структурными изменениями мышечных элементов стенки нижних мочевых путей, их нейрорецепторного и сосудистого обеспечения. В связи с этим одной из задач нашей работы явилось изучение морфологических изменений стенки мочевого пузыря у больных терминальной стадией ХПН.

Морфологические исследования стенки мочевого пузыря проведены 45 пациентам первой группы (из 47 человек). При выполнении уретероцистоанастомоза была выполнена биопсия стенки мочевого пузыря. Для гистологического исследования после десерозирования отдельно брали кусочки мышечного слоя и слизистой оболочки из места, где предполагалось создать пузырно-мочеточниковый анастомоз (верхнелатеральная поверхность мочевого пузыря). Мультифокальную биопсию слизистой оболочки мочевого пузыря проводили при цистоскопии и удалении мочеточникового стента.

Отдельно взятые кусочки слизистой оболочки и мышечного слоя мочевого пузыря реципиента после фиксации в 10% формалине заливали парафином. Серийные срезы – толщиной 5 ммк.

Статистические методы

Анализ данных выполняли в среде статистического пакета SPSS 11.5. В работе представлены среднее арифметическое и его ошибка ($M \pm m$). Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

В работе применялись следующие виды статистического анализа.

Сравнение количественных показателей в двух группах при нормальном распределении проводили по t-критерию Стьюдента. При ненормальном распределении использовали U-критерий Манна–Уитни–Вилкоксона для независимых выборок.

Сравнение количественных нормально распределенных показателей в нескольких группах обследованных выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Исследования качественных данных (например, соотношение долей различных видов осложнений и смертности пациентов) проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчетом статистики χ^2 .

Для анализа выживаемости в различных группах пациентов применяли логранговый критерий. Отображение данных выживаемости выполняли с помощью кривых Каплана–Мейера.

Для оценки влияния независимых факторов на риск смерти пациента или отказа трансплантата строили регрессионную модель Кокса. Вначале выполняли одномерный анализ, в этом случае в модель по очереди включали все потенциальные факторы риска. Затем строили многомерную модель с помощью пошагового способа отбора предикторов. В таблицах с результатами моделирования приведены экспоненциальные коэффициенты регрессии, трактуемые как относительный риск, их доверительные интервалы, а также статистическая значимость данного предиктора.

Для оценки качества жизни и физической активности пациентов с длительной анурией при трансплантации почки были использованы следующие методы исследования. Изучали с помощью специального опросника для больных на заместительной почечной терапии KDQOL-SF™, разработанного в США R.D. Heys с соавт. (1994), и госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии по A.S. Zigmond, R.P. Snaith (1983), адаптированной в отечественной практике М.Ю. Дробижев в 1993 г. [Полякова А.Г., 2002]. Данная шкала использовалась для определения уровня личностной тревожности и самооценки депрессии. Вычисление индекса коморбидности по M.E. Charlson позволяло оценить сопутствующую патологию, учитывая возраст больного, количество и тяжесть заболеваний [Маклоч А.В., 2011].

Результаты исследований

Клинические результаты

Проведенное исследование выявило определенные закономерности. Группы схожи по возрасту, длительности нахождения на заместительной почечной терапии, длительности анурии, схеме проведенной операции. Однако послеоперационный период и результаты лечения в группах различны.

Все пациенты первой и второй групп находились в листе ожидания почки Самарского центра трансплантации органов и тканей. Пациенты имели целевые уровни показателей клинических анализов и исследований. Уровень гемоглобина был не ниже 100 г/л, эритроцитов не менее 3 млн, тромбоцитов не менее 100 000, лейкоцитов не более 10 000. Биохимический состав крови соответствовал картине хронической болезни почек вне стадии активности. Все сопутствующие заболевания были вне обострения.

В послеоперационном периоде все пациенты обеих групп достигли целевых уровней клинических и биохимических показателей крови. Креатинин менее 150 ммоль/л, мочевины менее 15 ммоль/л, калий менее 6 ммоль/л.

Результаты урологических исследований больных

Дополнительное урологическое обследование выполняли всем пациентам первой группы (47 человек).

Проведенные дополнительные урологические обследования в соответствии с разработанным способом диагностики и лечения выявили, что наиболее выражены функциональные нарушения нижних мочевых путей у пациентов с более длительным сроком анурии. Норморефлексия выявлена у 9 пациентов, гиперрефлексия – у 12 пациентов, гипорефлексия – у 22 пациентов, нестабильность детрузора – у 4 пациентов.

Специальное урологическое обследование у реципиентов второй группы в плановом порядке не проводилось. Исследования урологического профиля проводились по необходимости для диагностики урологических осложнений, возникших после трансплантации почки.

Результаты нефросцинтиграфии трансплантата реципиентов

Нефросцинтиграфия по описанной методике проводилась пациентам первой и второй группы после выписки из хирургического стационара при повторном поступлении в нефрологическое отделение Клиник СамГМУ в плановом порядке. Нефросцинтиграфия выполнена в первой группе 42 пациентам из 47, во второй группе – 23 пациентам из 26. По результатам проведенного исследования почечные трансплантаты без нарушения накопления и выделения контраста – 85,7% в первой группе, 56,5% во второй группе.

Результаты морфологического исследования стенки мочевого пузыря

Морфологические исследования стенки мочевого пузыря проведены 45 пациентам первой группы (из 47 человек). При выполнении уретеро-

цистоанастомоза была выполнена биопсия стенки мочевого пузыря. Для гистологического исследования отдельно брали кусочки мышечного слоя и слизистой оболочки из места, где предполагалось создать пузырно-мочеточниковый анастомоз (верхнелатеральная поверхность мочевого пузыря).

Определялись периваскулярные скопления лимфогистиоцитарных инфильтратов. В условиях развившихся склеротических изменений возникает капиллярный блок, присоединение которого к уже имевшим место нарушенным крово- и лимфообращению усугубляет гипоксию, несомненно, наблюдающуюся в фокусах сморщивания любого генеза. Диффузный капиллярный блок усугубляет ишемию стенки мочевого пузыря, в результате чего возникает еще более грубый рубец.

Таким образом, у обследованных больных, страдающих терминальной стадией ХПН, в детрузоре определялись элементы атрофии, хронического воспаления, склероза и липоматоза.

Сравнительный анализ показал, что морфологические изменения, выявленные в гладкой мускулатуре мочевого пузыря реципиентов, практически аналогичны изменениям, которые происходят в поперечно-полосатых мышечных волокнах при длительной иммобилизации органа.

В слизистой оболочке мочевого пузыря пациентов во всех наблюдениях была выявлена атрофия уротелия вплоть до замещения его однорядным уплощенным эпителием. В собственной пластинке слизистой обнаруживались слабо или умеренно выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты, свидетельствующие о хроническом воспалении. Кроме того, изредка встречались периваскулярные скопления лейкоцитов, что расценивалось как проявление обострения воспаления.

У пациентов, значительно отличающихся между собой по длительности терминальной почечной недостаточности, а соответственно олигоанурии, изменения в стенке мочевого пузыря были приблизительно одинаковыми и заключались в атрофии уротелия, мышечной оболочки, склерозе подэпителиального слоя с элементами хронического воспаления.

Атрофические изменения, выявленные нами в слизистой оболочке мочевого пузыря пациентов с терминальной стадией ХПН, предположительно могли явиться результатом длительной олигоанурии, гормонотерапии, терапии цитостатиками. Кроме того, возможно и неблагоприятное воздействие процессов, происходящих в организме на фоне ХПН, на слизистые оболочки органов, что полностью соответствует данным литературы.

Результаты бактериологического исследования мочи пациентов

Бактериологические посевы мочи с определением чувствительности к антибиотикам проводились пациентам первой и второй группы. Исследо-

вания выполняли как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном. Обнаруженные возбудители были сходны в обеих группах. Однако количество пациентов с выявленной патогенной флорой в моче в первой группе по сравнению со второй было существенно меньшим: 21 и 33% соответственно.

Урологические осложнения у реципиентов первой и второй группы

В послеоперационном периоде у некоторых больных наблюдались умеренные дизурические расстройства, купированные консервативной терапией. Урологические осложнения, обнаруженные за три года наблюдения и потребовавшие хирургического вмешательства, в первой группе, с проведенным дополнительным обследованием и лечением, отмечены в 6 (13%) случаях. Во второй группе, обследованной и леченной по существующим стандартам, урологические осложнения выявлены у 9 (34%) пациентов. Урологических осложнений в первой группе пациентов, с проведенным комплексом диагностики и лечения, было меньшее количество. Кроме того, осложнения были не такими тяжелыми, что не привело к потере трансплантата ни в одном случае. Во второй группе было 4 (15%) случая потерь трансплантата из-за тяжелых урологических осложнений.

Хирургические осложнения у реципиентов первой и второй группы

Хирургические осложнения, обнаруженные за три года наблюдения и потребовавшие хирургического вмешательства, в первой группе отмечены в 11 (23,4%) случаях, 4 из которых – пункционные дренирования лимфоцеле. Во второй группе хирургические осложнения выявлены в 4 (14,8%) случаях. Хирургические осложнения, которые привели к потере трансплантата, в первой группе диагностированы в 1 (2,2%) случае. Возникла аневризма артерии трансплантата спустя 8 месяцев после аллотрансплантации, при попытке эндоваскулярного стентирования произошел тромбоз артерии трансплантата. Выполнена трансплантатэктомия.

Иммунологические осложнения у реципиентов первой и второй группы

Иммунологические осложнения, обнаруженные за три года наблюдения и потребовавшие проведения курса пульс-терапии или терапии Атагамом, в первой группе диагностированы в 12 случаях, во второй группе – 5. Все случаи острого отторжения подтверждены морфологически. Иммунологических осложнений, приведших к потере трансплантата, в обеих группах пациентов отмечено не было.

Причины потерь почечного трансплантата

Проанализированы причины потерь трансплантата в обеих группах наблюдения. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Причины потерь почечного трансплантата

Период наблюдения	I группа	II группа
1-й год	Аневризма артерии трансплантата (n = 1)	Отказ от иммуносупрессивной терапии (n = 1)
		Рецидивирующий пиелонефрит трансплантата (n = 1)
2-й год		Острый гнойный пиелонефрит трансплантата (n = 1)
		Сепсис. Прогрессивное снижение функции трансплантата (n = 1)

Причины смерти реципиентов

Анализ причин гибели реципиентов после трансплантации выявил следующее. В первой группе у одного пациента после 5 месяцев наблюдения возникла тяжелая пневмония, которая привела к гибели. Во второй группе отмечено 5 случаев смерти реципиентов. У одной пациентки через 5 месяцев диагностирована микротробоангиопатия (подтверждена морфологически). В одном наблюдении у пациента развился разлитой перитонит через 2 месяца после аллотрансплантации. Один случай – через 35 месяцев сепсис, вторичный диабет, панкреонекроз. У одного пациента через 12 месяцев – декомпенсация сердечной недостаточности. Одно наблюдение – опухоль сигмовидной кишки, проводилось оперативное лечение, смерть через 36 месяцев.

Качество жизни и физическая активность пациентов

У всех больных, с длительной анурией, обследованных по опроснику качества жизни (КЖ) KDQOL-SF™ (версия 1.3), отмечалась неудовлетворенность общим состоянием здоровья. Все отмечали негативное влияние ЗПТ на повседневную жизнь. У больных первой группы показатели КЖ были лучше, чем у пациентов второй группы.

По 5 шкалам из 19 показатели были достоверно выше и расценивались как более удовлетворительные.

В лечении пациентов обеих групп были значительно снижены показатели ролевого и физического функционирования. Связано это с психологической и физической зависимостью пациентов от медицинского

персонала и аппаратуры, медикаментов. Снижено выполнение видов деятельности, связанных с повседневными физическими нагрузками. Пациенты первой группы оценивали себя выше по шкалам обремененности и влиянию заболевания почек на повседневную деятельность, социальное и эмоциональное функционирование, что обусловлено большей мотивацией к лечению, желанием улучшить результаты будущей пересадки почки за счет проведения дополнительного обследования и лечения (предложенного способа).

Статистическая обработка полученных клинических, функциональных и лабораторных данных

Выживаемость трансплантатов у пациентов первой группы, которые были дополнительно обследованы и пролечены по разработанному нами способу, существенно выше, чем во второй группе, которая была представлена больными, обследованными по существующему стандарту без дополнительного обследования мочевыводящих путей. Пятилетняя выживаемость почечных трансплантатов в первой группе составила 95,7%, во второй группе – 57,7% ($p < 0,001$). Результаты выживаемости трансплантатов в группах в зависимости от проведенного дополнительного способа диагностики и лечения представлены на рис. 1 и в табл. 4.

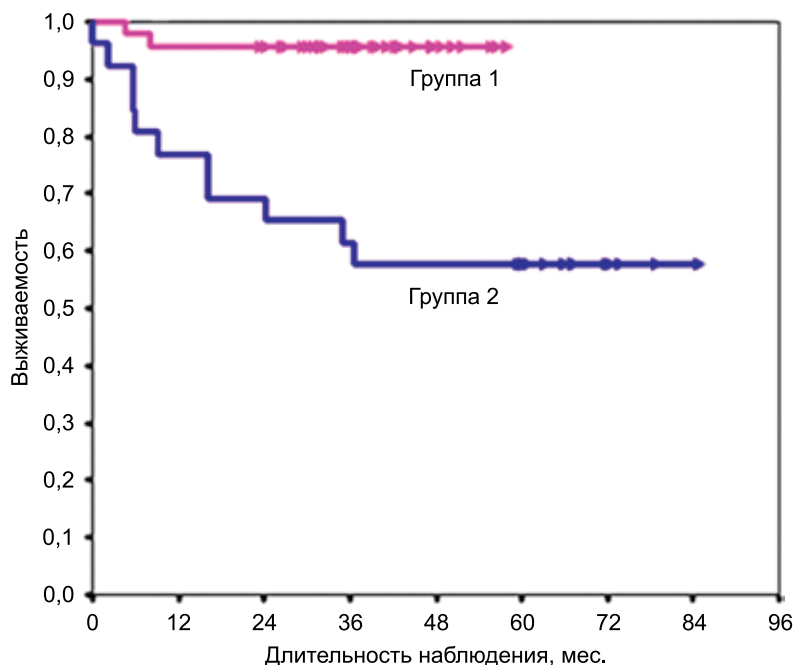


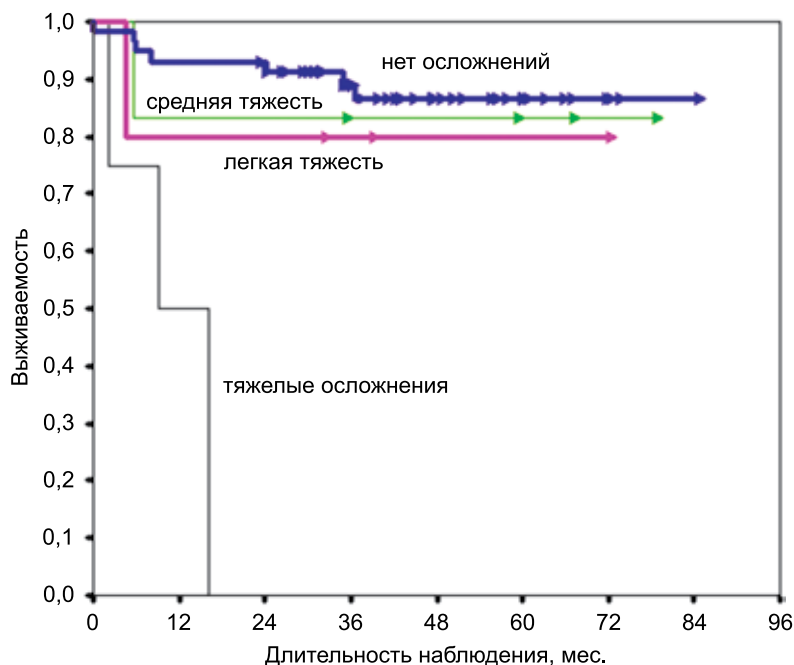
Рис. 1. Выживаемость трансплантатов в зависимости от схемы лечения (группы)

Таблица 4

**Выживаемость трансплантатов в зависимости
от схемы лечения (группы)**

Группа	n	Потери	1-летняя	2-летняя	5-летняя	7-летняя
Группа 1	47	2	95,7% (90,0–100)	95,7% (90,0–100)	95,7% (90,0–100)	–
Группа 2	26	11	76,9% (60,7–93,1)	69,2% (51,5–87,0)	57,7% (38,7–76,7)	57,7% (38,7–76,7)
p			0,929	0,400	<0,001	<0,001

Урологические осложнения условно разделены на 3 степени. Легкая степень – осложнения, которые были купированы мини-инвазивными вмешательствами (троакарная эпицистостомия). Средняя степень – осложнения, купированные выполнением одной реконструктивной операции. Тяжелые урологические осложнения потребовали проведения двух и более реконструктивных или сопутствующих операций. Результаты выживаемости трансплантатов в зависимости от возникновения и тяжести урологических осложнений представлены на рис. 2 и в табл. 5.



**Рис. 2. Выживаемость трансплантатов в зависимости от тяжести
урологических осложнений**

Таблица 5

Выживаемость трансплантатов в зависимости от тяжести урологических осложнений

Группа	n	Потери	1-летняя	2-летняя	5-летняя	7-летняя
Без урологических осложнений	58	7	93,1% (86,6–99,6)	93,1% (86,6–99,6)	86,4% (76,9–96,0)	86,4% (76,9–96,0)
Легкая	5	1	80% (44,9–100)	80% (44,9–100)	80% (44,9–100)	–
Средняя	6	1	83,3% (53,5–100)	83,3% (53,5–100)	83,3% (53,5–100)	83,3% (53,5–100)
Тяжелая	4	4	50,0% (1–99)	50,0% (1–99)	50,0% (1–99)	50,0% (1–99)
p			0,704	0,482	0,000	

В нашем исследовании определено, что выживаемость пациентов с длительной анурией существенно выше у лиц до 45 лет, чем у пациентов более старшей возрастной группы. До 45 лет выживаемость трансплантата составила выше 88%, для группы пациентов старше 45 лет выживаемость менее 75%, а пятилетняя – менее 66%. Результаты выживаемости трансплантатов в зависимости от возрастной группы показаны на рис. 3 и в табл. 6.

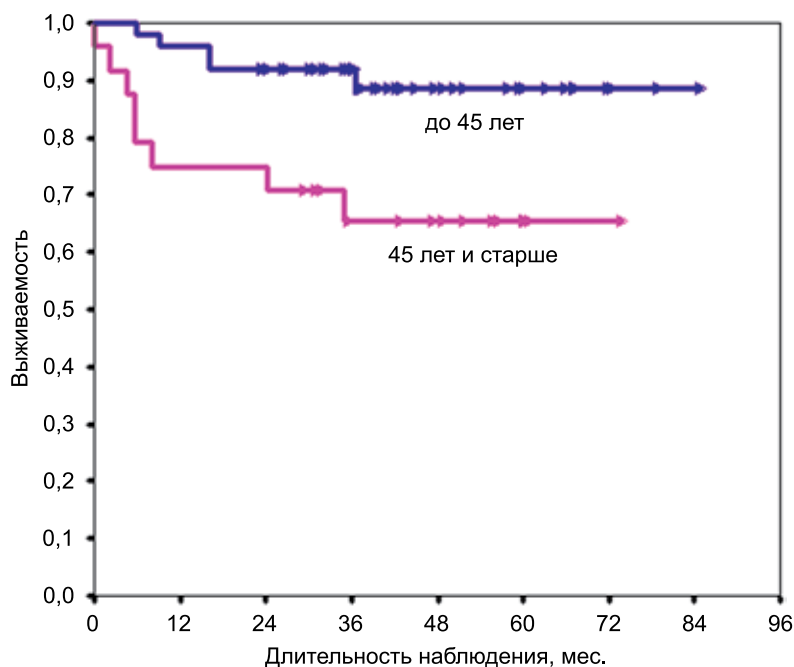


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов в зависимости от возрастной группы

Таблица 6

**Выживаемость трансплантатов в зависимости
от возрастной группы**

Группа	n	Потери	1-летняя	2-летняя	5-летняя	7-летняя
До 45 лет	49	5	95,9% (90,4–100)	91,8% (84,2–99,5)	88,6% (78,8–98,3)	88,6% (78,8–98,3)
45 лет и старше	24	8	75,0% (57,7–92,3)	70,8% (52,6–89,0)	65,4% (45,7–85,1)	–
p			0,127	0,005	0,014	0,01

Для оценки влияния независимых факторов на риск смерти пациента или утрату функции трансплантата строили регрессионную модель Кокса. Выполнили одномерный и многомерный анализ, выявили факторы, которые достоверно увеличивают риск неблагоприятного исхода при трансплантации почки. Результаты представлены в табл. 7 и 8.

Таблица 7

**Факторы, влияющие на выживаемость трансплантатов:
одномерный анализ**

Фактор	Относитель- ный риск	95% доверитель- ный интервал	p
Возрастная группа, старшие (≥ 45 лет) по сравнению с более молодыми (≤ 44 лет)	3,88	1,27–11,87	0,017
Длительность анурии	1,036	0,83–1,29	0,750
Тип анастомоза:			
Drop-in (референс)	1	–	–
По Мебелю–Шумакову	1,39	0,16–12,44	0,768
По Lich	4,05	1,18–13,87	0,026
По Starzl	20,43	2,11–197,02	0,009
По Красинцеву–Баркеру	0,00	0 ... $+\infty$	0,990
Пиелоуретральный анастомоз	0,00	0 ... $+\infty$	0,991
Тяжесть урологических осложнений:			
Нет (референс)	1	–	–
Легкие	2,00	0,25–16,31	0,517
Средней тяжести	1,44	0,18–11,70	0,734
Тяжелые	17,34	4,59–65,57	$<0,001$
Число хирургических осложнений	1,16	0,36–3,71	0,803
Наличие иммунологических осложнений	0,90	0,25–3,26	0,866
Группа 1 по сравнению со 2-й	11,0	2,44–49,9	0,002
Пол, женский по сравнению с мужским	1,01	0,58–1,77	0,967

Таблица 8

**Факторы, влияющие на выживаемость трансплантатов:
многомерный анализ**

Фактор	Относительный риск	95% доверительный интервал	Р
Возрастная группа, старшие (≥ 45 лет) по сравнению с более молодыми (≤ 44 лет)	14,04	2,42–81,45	0,003
Тип анастомоза:			
Drop-in (референс)	1	–	–
По Мебелю–Шумакову	1,07	0,27–4,27	0,921
По Lich	0,27	0,03–2,55	0,254
По Starzl	54,10	2,93–1000	0,007
По Красинцеву–Баркеру	0,00	0 ... $+\infty$	0,992
Пиелоуретральный анастомоз	0,00	0 ... $+\infty$	0,994
Тяжесть урологических осложнений:			
Нет (референс)	1	–	–
Легкие	9,26	0,70–123,28	0,092
Средней тяжести	1,75	0,17–17,42	0,635
Тяжелые	23,19	3,11–172,90	0,002
Группа 1 по сравнению со 2-й	18,92	1,9–187,0	0,012

Результаты проведенного одномерного анализа показали, что достоверно повышает в 3,88 раза риск развития неблагоприятного исхода возрастная группа старше 45 лет. Возникновение тяжелых урологических осложнений увеличивает относительный риск неблагоприятного исхода в 17 раз. Уменьшает риск неблагоприятного исхода в 11 раз выполнение предложенного способа диагностики и лечения (группа 1 по сравнению с группой 2).

Достоверно не выявлено зависимости исхода трансплантации от наличия хирургических или иммунологических осложнений. Также не удалось выявить достоверную зависимость длительности анурии (в годах) на исход трансплантации.

Проведенный многомерный анализ выявил достоверное повышение в 14 раз риска развития неблагоприятного исхода в возрастной группе старше 45 лет. Возникновение тяжелых урологических осложнений увеличивает риск неблагоприятного исхода в 23 раза. Наиболее предпочтительным анастомозом мочевыводящих путей является drop-in.

Выводы

1. Выполнение разработанного способа диагностики и лечения реципиентов с длительной анурией при трансплантации почки в дооперационном, периоперационном, послеоперационном периодах позволяет снизить относительный риск неблагоприятного исхода трансплантации почки в 11 раз.
2. Применение разработанного способа диагностики и лечения реципиентов с длительной анурией позволяет снизить количество урологических осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде на 20%.
3. Возникновение тяжелых урологических осложнений у пациентов с длительной анурией повышает относительный риск неблагоприятного исхода в 17 раз.
4. Наличие хирургических и иммунологических осложнений при своевременной диагностике и лечении достоверно не оказало влияния на исход трансплантации у реципиентов в группах сравнения.
5. Оптимальным анастомозом мочевыводящих путей у реципиентов, длительно находившихся на заместительной почечной терапии, является погружной анастомоз типа drop-in.
6. Морфологические изменения в слизистой и мышечной оболочке мочевого пузыря у пациентов, значительно отличающихся между собой по длительности гормонотерапии и длительности анурии, были сходными и заключались в атрофии уротелия, мышечного слоя, склерозе подэпителиального слоя с элементами хронического воспаления.
7. Качество жизни в группе пациентов, пролеченных в соответствии с разработанным способом диагностики и лечения, существенно выше, чем в группе сравнения. Это связано с более высокой степенью их трудоспособности, меньшим влиянием хронического заболевания почек, лучшей эмоциональной и социальной адаптацией.

Практические рекомендации

1. С целью определения степени структурно-функциональных изменений нижних мочевых путей больным терминальной стадией ХПН, пребывающим длительное время в состоянии анурии и готовящимся к трансплантации почки, показано выполнение разработанного способа диагностики и лечения.
2. Проведению инвазивных диагностических манипуляций должно предшествовать исключение скрытых очагов хронической инфекции нижних мочевых и половых путей. В случае их выявления показано этиопатогенетическое лечение с временным отказом от инвазивных методов исследований и трансплантации почки.

3. Инвазивные лечебно-диагностические мероприятия у пациентов до и после пересадки почки целесообразно проводить на фоне применения антибактериальной терапии.
4. В случае длительного пребывания больного в состоянии анурии и значительных морфофункциональных изменений нижних мочевых путей для восстановления целостности мочевых путей при трансплантации почки показано формирование уретероцистоанастомоза типа drop-in.
5. При возникновении урологических осложнений, требующих реанастомозирования мочевых путей, у пациентов с длительной анурией для восстановления целостности мочевых путей при трансплантации почки показано формирование пиелоуретрального анастомоза с использованием нативного мочеточника реципиента.
6. Пациентам, длительно находившимся на заместительной почечной терапии и имевшим морфофункциональные нарушения нижних мочевыводящих путей и относительно высокий риск анурии в послеоперационном периоде, показано строгое соблюдение режима мочеиспускания и терапия альфа-адреноблокаторами.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Низамова Р.С., Бардовский И.А. и др. Выбор метода реконструктивного вмешательства при ранних урологических осложнениях после трансплантации почки // *Тез. докладов IV Всерос. съезда трансплантологов*. – М., 2008. – С. 129.
2. Новокшенов В.С., Колсанов А.В., Бардовский И.А. и др. Трансплантация почки в Самарском центре трансплантации органов и тканей (результаты 4 лет работы) // *Тез. докладов V Всерос. съезда трансплантологов*. – М., 2010. – С. 84–85.
3. Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Низамова Р.С., Бардовский И.А. и др. Влияние метода восстановления экскреторного тракта почечного трансплантата на частоту и тяжесть урологических осложнений // *Тез. докладов V Всерос. съезда трансплантологов*. – М., 2010. – С. 86.
4. Березин А.В., Петровская Е.В., Колсанов А.В., Бардовский И.А. и др. Особенности ведения пациентов после трансплантации почки // *Сб. межрегиональной науч.-практич. конф. «Тольяттинская осень – 2010»*. – Тольятти, 2010. – С. 164.
5. Бардовский И.А. Оптимизация лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки // *Материалы докладов Всерос. конф. «Молодые ученые – медицине»*. – Самара, 2010. – С. 7–9.
6. Бардовский И.А. Лечение пациентов с длительной анурией методом трансплантации почки // *Материалы докладов Всерос. конф. с междунар. участием «Молодые ученые – медицине»*. – Самара, 2011. – С. 8–11.

7. Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Бардовский И.А. Трансплантации почки пациентам с длительной анурией // *Материалы межрегиональной конф. урологов.* – Самара, 2011. – С. 54.
8. Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Бардовский И.А. Урологические осложнения при лечении пациентов с длительной анурией методом трансплантации почки // *Креативная хирургия и онкология.* – 2012. – Т. XV. – № 3. – С. 47–49.
9. Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Бардовский И.А. Лечение пациентов с длительной анурией при трансплантации почки // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2012. – Т. XIX. – № 3. – С. 158–159.
10. Лосев И.И., Колсанов А.В., Миронов А.А., Бардовский И.А. и др. Итоги работы Самарского центра трансплантации органов и тканей за шесть лет // *Тез. докладов VI Всерос. съезда трансплантологов.* – М., 2012. – С. 26.
11. Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Бардовский И.А. Оптимизация лечения больных с длительной анурией при трансплантации почки // *Тез. докладов VI Всерос. съезда трансплантологов.* – М., 2012. – С. 54.
12. Низамова Р.С., Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Бардовский И.А. и др. Урологические осложнения после трансплантации почки // *Материалы межрегиональной конф. урологов.* – Самара, 2013. – С. 54.
13. Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Бардовский И.А. Особенности лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2013. – Т. XV. – № 3. – С. 25–32.

Список использованных сокращений

- АТП – аллотрансплантация трупной почки
ДГПЖ – доброкачественная гипертензия предстательной железы
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
КЖ – качество жизни
ТП – трансплантация почки
ТХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ТЭ – трансплантатэктомия
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФМ – урофлоуметрия
HLA – human leukocyte antigens, система человеческих лейкоцитарных антигенов (главный комплекс гистосовместимости)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ «БОЛЬШИХ» ТРАНСПЛАНТАТОВ ЛЕВОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО СЕКТОРА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Джанбеков Т.А., Готье С.В.

Трансплантация левого латерального сектора печени взрослого донора зарекомендовала себя как радикальный и эффективный метод лечения неизлечимых диффузных и нерезектабельных очаговых болезней печени в педиатрической практике. В то же время проблема соответствия размеров такого трансплантата объему брюшной полости ребенка остается актуальной, особенно для реципиентов с критически низкой массой тела (7 кг и менее). Дефицит массы тела детей, страдающих хроническими заболеваниями печени, их общая астенизация и малый объем брюшной полости при имплантации большого трансплантата могут явиться пусковым механизмом к развитию абдоминального компартмент-синдрома в послеоперационном периоде и в конечном итоге привести к гибели пациента или потере трансплантата (Biancofiore G., 2004; Azouz S., 2011; Caso Maestro O., 2014 и др.).

При выполнении трансплантации печени для расчета соотношения массы трансплантата к массе тела реципиента наиболее широкое применение получил коэффициент GRWR (Graft Recipient Body Weight Ratio), т. е. отношение массы трансплантата к массе тела реципиента, выраженное в процентах.

Согласно расчету GRWR, трансплантат может быть:

- а) недостаточным (Small-for-size grafts) – $<1\%$ от массы тела реципиента;
- б) соответствующим (Size-matched grafts) – от $\geq 1\%$ до $<3\%$;
- в) избыточным (Large-for-size grafts) – от $\geq 3\%$ до $<4\%$;
- г) сверхизбыточным (Extra large-for-size grafts) – $\geq 4\%$ (Kiuchi T., 1999).

С учетом риска развития абдоминального компартмент-синдрома, вариативности заболеваний и тяжести их течения обсуждаются различные меры его профилактики. В качестве таких мер используют неанатомическую редукцию трансплантата, моносегментарную трансплантацию (SII или SIII), пластику брюшной стенки протезом (синтетическим или биологическим). Однако единого мнения по вопросу использования избыточных по массе (объему) трансплантатов левого латерального секто-

ра и точных критериев исключения в педиатрической практике до сих пор нет.

С 2008-го по 2015 г. в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова накоплен уникальный опыт ($n = 125$) успешных трансплантаций печени детям, в том числе избыточных по массе левого латерального сектора печени, детям с массой тела менее 7 кг.

Цель работы

Обосновать возможность, эффективность и критерии безопасного использования «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени в педиатрической практике.

Задачи исследования

1. Разработать протокол предоперационного обследования доноров и реципиентов при планировании трансплантации избыточных по размеру трансплантатов левого латерального сектора печени.
2. Определить алгоритм хирургической тактики при использовании избыточных и очень больших по размеру трансплантатов левого латерального сектора печени для трансплантации детям с низкой массой тела.
3. Разработать протокол профилактики сосудистых осложнений при трансплантации избыточных и очень больших трансплантатов левого латерального сектора печени у детей.
4. Провести сравнительный анализ частоты развития специфичных осложнений при трансплантации избыточных и очень больших трансплантатов левого латерального сектора печени пациентам с низкой массой тела.
5. Оценить непосредственные и отдаленные результаты трансплантации у детей с низкой массой тела, получивших избыточные и очень большие трансплантаты левого латерального сектора печени.

Научная новизна

Впервые проведен анализ ближайших и отдаленных результатов трансплантации печени у детей с массой тела до 7 кг при использовании «больших» трансплантатов и доказаны возможность и эффективность использования трансплантатов левого латерального сектора печени при GRWR более 4%.

Впервые определены допустимые величины соотношения параметров трансплантата и брюшной полости реципиента и разработана хирургическая тактика при использовании «больших» трансплантатов ЛЛС печени у детей с низкой массой тела.

Впервые разработаны алгоритмы пред- и послеоперационного наблюдения реципиентов печени с низкой массой тела.

Практическая значимость

В работе представлены принципы обследования и подготовки родственной пары «донор/реципиент» к операции с вынужденным использованием избыточных по массе (объему) трансплантатов у детей с низкой массой тела. Разработаны хирургические приемы и алгоритм использования избыточных по размеру трансплантатов. Оптимизирована методика расположения трансплантата в брюшной полости, с ориентацией его основного объема в правое поддиафрагмальное пространство. Использование разработанного алгоритма предоперационного обследования пары «донор/реципиент» позволяет минимизировать частоту применения редукции трансплантата и пластики передней брюшной стенки без потери качества выполненного оперативного вмешательства. Разработаны принципы профилактики и лечения осложнений, представляющие практическую ценность для хирургов-трансплантологов при трансплантации печени в педиатрии.

Положения, выносимые на защиту

1. Обследование пары «донор/реципиент» с учетом разработанного алгоритма позволяет эффективно и безопасно использовать «большие» (избыточные по размеру) трансплантаты левого латерального сектора печени в педиатрической практике.
2. При использовании «больших» трансплантатов ЛЛС печени критериями допустимости являются превышение передне-заднего размера трансплантата над таковым в правом поддиафрагмальном пространстве ребенка не более 30 мм.
3. Показаниями к выполнению редукции трансплантата ЛЛС печени или пластики передней брюшной стенки являются снижение portalного кровотока (≤ 16 см/с) и увеличение пикового давления в дыхательных путях (> 25 см вод. ст.) после ушивания операционной раны. Обеспечение соответствия антропометрических особенностей ребенка анатомическим характеристикам печени донора позволяет избежать компрессии трансплантата в брюшной полости реципиента и развития абдоминального компартмент-синдрома.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения хирургического № 2 (абдоминальной хирургии и трансплантации), отделения № 1 (трансплантации печени и почки) ФГБУ «ФНЦ транспланто-

логии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»; в программу учебного процесса на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и в учебно-методическую работу отдела подготовки научных и медицинских кадров ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»; в практическую работу отделения по пересадке органов ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Работа выполнена на основании анализа 125 случаев трансплантаций левого латерального сектора печени взрослого донора детям с массой тела до 7 кг. Все операции проведены в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова Минздрава России в период с января 2010 года по апрель 2015 года. Среди оперированных детей были 43 пациента мужского пола и 82 женского, в возрасте от 3 месяцев до 1,5 года ($11,4 \pm 10,3$ мес.), с массой тела от 3,5 до 7 кг ($5,4 \pm 1,6$ кг). Расчетная масса левого латерального сектора печени донора составила от 170 до 400 г ($257,5 \pm 47,7$) и в подавляющем большинстве случаев превышала расчетную массу нормальной печени ребенка данного возраста и веса. Предварительные расчетные коэффициенты К составляли от 4,1 до 7,2% (медиана – 5,6%). Истинные коэффициенты К – от 4,1% до 7% (медиана – 5,5%).

Нозологические формы поражения печени представлены на рис. 1.

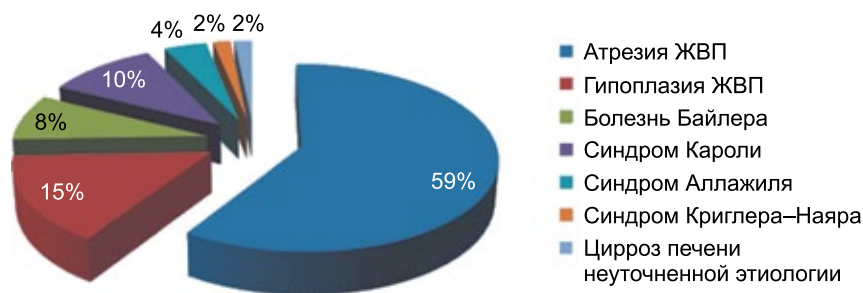


Рис. 1. Нозологические формы поражения печени

В 124 случаях донорами левого латерального сектора печени стали генетические родственники пациентов (36 мужчин и 88 женщин) в возрасте от 18 до 57 ($27,9 \pm 6,9$) лет. Варианты родства доноров и реципиентов представлены на рис. 2.

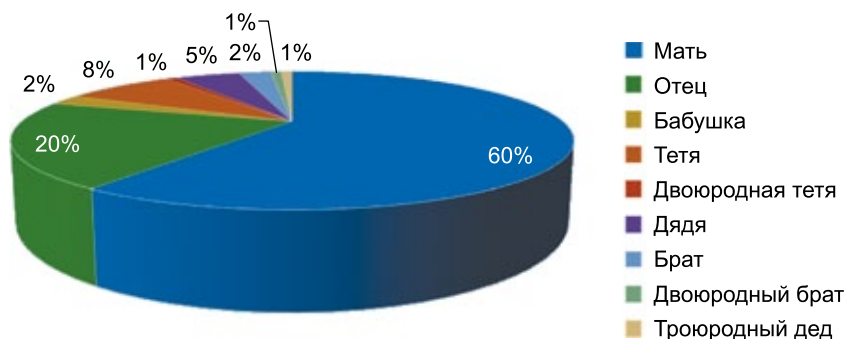


Рис. 2. Варианты родства доноров и реципиентов

В одном случае была выполнена трансплантация ЛЛС печени от смертного взрослого донора.

Обследование и селекция потенциальных доноров

Обследование доноров проводилось по принятому в центре протоколу, описанному ранее (Готье С.В., 2008). Среди инструментальных методов обследования особое значение придавалось методам диагностической визуализации печени донора, в частности ультразвуковому исследованию и спиральной компьютерной томографии. Помимо оценки параметров кровоснабжения печени донора, экзогенности паренхимы и анатомического строения определялись расчетная масса предполагаемого трансплантата и его передне-задний размер.

Обследование реципиентов

Обследование реципиентов включало полный спектр общепринятых методов лабораторной и инструментальной диагностики. При планировании трансплантации детям с низкой массой тела обязательным являлось:

- измерение передне-заднего размера правого поддиафрагмального пространства по данным РСКТ;
- сопоставление передне-заднего размера предполагаемого трансплантата и передне-заднего размера брюшной полости реципиента для расчета разницы передне-задних размеров (ДПЗР);

Методика. По данным РСКТ проводилось измерение передне-заднего размера ЛЛС в наиболее «утолщенном» участке. У реципиента измерялся передне-задний размер брюшной полости, в области правого поддиафрагмального пространства от правой полуокружности нижней полой вены до передней брюшной стенки.

Получив результаты измерений этих параметров, проводилось сопоставление размеров и высчитывалась разница (Δ – дельта) между ними в сантиметрах, обозначенная как ДПЗР (рис. 3).

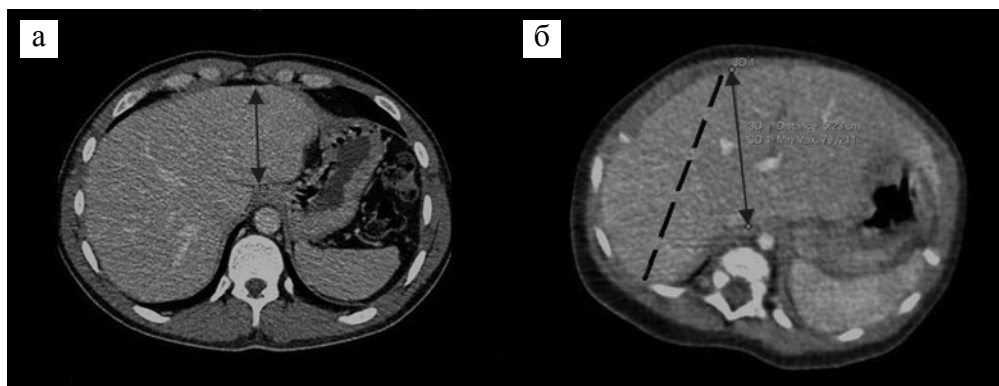


Рис. 3. Определение Δ ПЗР по данным РСКТ: а – компьютерная томограмма родственного донора; б – компьютерная томограмма реципиента. Стрелками отмечено измеряемое расстояние: а – толщина ЛЛС; б – толщина печени реципиента. Пунктиром обозначена наиболее «глубокая» часть правого поддиафрагмального пространства реципиента

Основные аспекты ведения послеоперационного периода

В послеоперационном периоде помимо контроля основных витальных показателей особый интерес представлял показатель пикового давления в дыхательных путях, рост которого после ушивания операционной раны являлся одним из признаков проявления интраабдоминальной гипертензии, а также ультразвуковые характеристики кровотока в трансплантате и уровень внутрибрюшного давления.

Измерение внутрибрюшного давления

С целью раннего выявления и оценки степени интраабдоминальной гипертензии с 2014 г. в практику введен обязательный мониторинг внутрибрюшного давления (ВБД) в раннем послеоперационном периоде (рис. 4). Мониторированию подверглись 39 пациентов.

Оценка результатов измерения ВБД:

- ВБД от 10 до 15 см вод. ст. – I степень интраабдоминальной гипертензии – ИАГ;
- ВБД от 16 до 20 см вод. ст. – II степень ИАГ;
- ВБД от 21 до 25 см вод. ст. – III степень ИАГ;
- ВБД более 25 см вод. ст. – IV степень ИАГ, абдоминальный компартмент-синдром, что являлось абсолютным показанием к выполнению релапаротомии и ревизии брюшной полости (Гельфанд Б.Р., 2008).

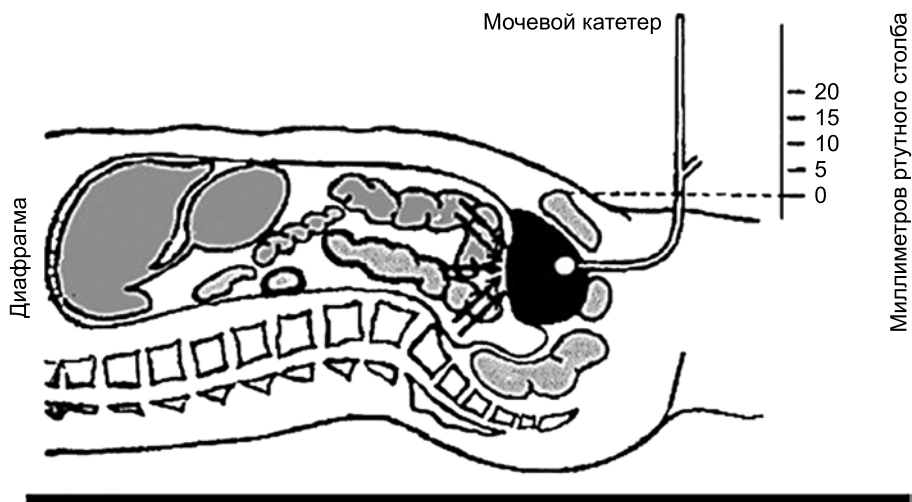


Рис. 4. Методика измерения внутрибрюшного давления через мочевой пузырь (Kron I., 1984 г.)

УЗИ в раннем послеоперационном периоде

Гепатико-кавальный кровоток:

- форма кровотока в печеночных венах HV0 или HV1 (варианты нормы);
- скорость кровотока по печеночным венам (нормальное значение – $V < 1,0$ м/с) (рис. 5).

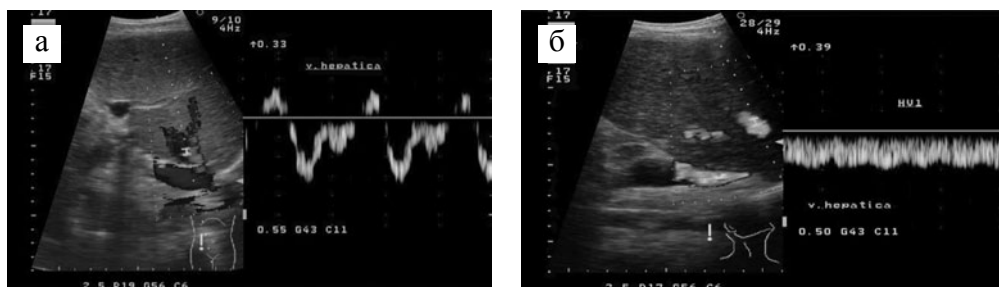


Рис. 5. Спектральная доплеровская картина гепатико-кавального кровотока: а – форма кровотока HV0; б – форма кровотока HV1

Портальный кровоток:

- визуализация кровотока по воротной вене дистальнее анастомоза;
- наличие изгибов, сужений или расширений воротной вены;
- направление кровотока, его форма и скорость (нормальное значение – $V < 16$ см/с) (рис. 6).

Полученные данные обрабатывали на компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) и MS Office Excel (Microsoft, США). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по точному критерию Фишера. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Поскольку все реципиенты, включенные в исследование, имели критическую массу тела (до 7 кг), вероятность получить коэффициент $K \leq 3\%$ у них была минимальной. Лишь в 4% наблюдений трансплантат являлся достаточным по размеру, в связи с чем формирование статистически достоверной контрольной группы не представлялось возможным.

Характеристика группы реципиентов, получивших «большие» трансплантаты ЛЛС (группа А)

Группа А включала 58 реципиентов. Среди них 21 мальчик и 37 девочек в возрасте от 3 мес. до 1,5 года (медиана – 10,5 мес.), с массой тела от 4,0 до 7 кг (медиана – 5,5 кг). Предварительные расчетные коэффициенты K от 2,6 до 4% (медиана – 3,3%). Истинные коэффициенты K от 2,7 до 4,2% (медиана – 3,45%). В качестве родственных доноров выступали родители пациентов ($n = 52$), реже – более дальние родственники ($n = 6$). Среди родственных доноров в группе А было 43 женщины и 15 мужчин в возрасте от 18 до 54 лет (медиана – 36 лет).

Клинические результаты у пациентов группы А

Ультразвуковое доплеровское исследование проводилось дважды: перед и тотчас после закрытия операционной раны. Направление кровотока по воротной вене в 100% случаях являлось гепатопетальным.

Превалирующей формой портального кровотока в раннем послеоперационном периоде являлась высокоскоростная, турбулентная форма в 57 случаях (98,2%), в 1 случае (1,8%) наблюдалась волнообразная форма кровотока, связанная с актом дыхания.

Скорость кровотока по воротной вене составляла от 18 до 64 см/с ($32,8 \pm 6,084$) до закрытия операционной раны и от 17 до 58 см/с ($29,2 \pm 5,777$) после ее полного ушивания. Статистически значимого снижения скорости по воротной вене после закрытия операционной раны выявлено не было (рис. 8).

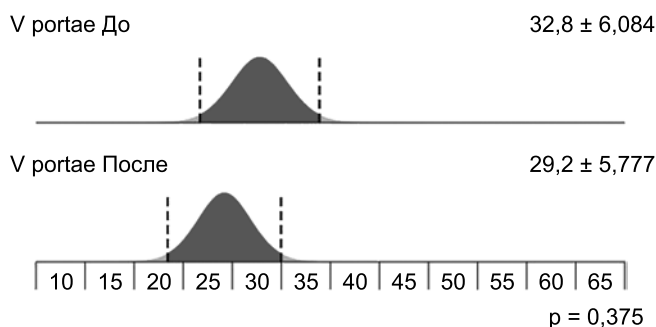


Рис. 8. Сравнение скорости кровотока по воротной вене до и после ушивания операционной раны ($p = 0,375$); V portae – воротная вена

Вторым параметром измерения являлся контроль пикового давления в дыхательных путях ($P_{\max}$) до и после ушивания операционной раны. $P_{\max}$ до закрытия операционной раны варьировало от 18 до 23 см вод. ст. ($19,4 \pm 1,95$), после закрытия – от 19 до 26 см вод. ст. ($20,6 \pm 2,06$).

При ретроспективном анализе данных пикового давления в дыхательных путях не было выявлено статистически значимого его повышения до и после закрытия операционной раны ($p = 0,151$) (рис. 9).

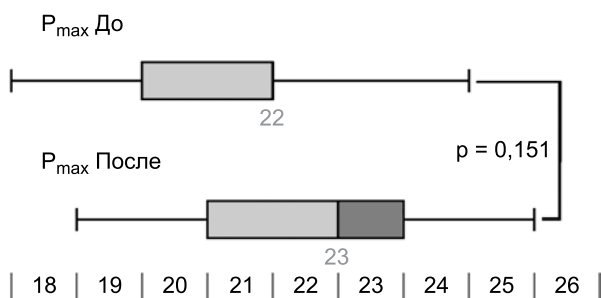


Рис. 9. Среднее пиковое давление в дыхательных путях до и после ушивания операционной раны ($p = 0,151$); $P_{\max}$ – пиковое давление

Сроки экстубации трахеи составляли от 5 до 18 часов (медиана – 11,5 ч). Мониторингу ВБД в этой группе пациентов подверглись 18 пациентов. Повышение уровня ВБД до 15 см вод. ст. расценивалось как I степень ИАГ и не требовало активных действий за исключением динамического наблюдения ($n = 12$; 66,6%).

Повышение ВБД до 20 см вод. ст. (II степень) отмечено у 6 пациентов (33,4%) на фоне замедленного восстановления перистальтики и атонии кишечника в раннем послеоперационном периоде. После активизации перистальтики и получения стула уровень ВБД снижался до нормальных величин.

III и IV степени интраабдоминальной гипертензии в этой группе наблюдений выявлено не было.

Характеристика группы реципиентов, получивших «очень большие» трансплантаты ЛЛС (группа Б)

Группа Б включала 66 реципиентов, перенесших трансплантацию ЛЛС печени от живого родственного донора, и 1 реципиента, перенесшего трансплантацию ЛЛС от посмертного донора. Среди них 27 мальчиков и 40 девочек в возрасте от 4 мес. до 1,5 года (медиана – 11 мес.), с массой тела от 4,0 до 7 кг (медиана – 5,5 кг). Предварительные расчетные коэффициенты К от 4,1 до 7,2% (медиана – 5,6%). Истинные коэффициенты К: от 4,1 до 7% (медиана – 5,5%).

В качестве родственных доноров в большинстве случаев выступали родители пациентов ($n = 56$), реже – более дальние родственники ($n = 10$). Среди родственных доноров было 47 женщин и 19 мужчин в возрасте от 18 до 44 лет (медиана – 31 год). В одном случае использовался ЛЛС от посмертного взрослого донора.

Клинические результаты у пациентов группы Б

Ультразвуковые характеристики воротной вены так же, как и в группе А, оценивались дважды: до и после закрытия операционной раны. Направление кровотока по воротной вене в 100% случаев являлось гепатопетальным.

По форме кровотока различали турбулентную форму в 64 случаях ($n = 64$; 95,5%), в 3 случаях ($n = 3$; 4,5%) наблюдалась волнообразная форма.

Скорость кровотока по воротной вене составляла от 19 до 58 см/с ($32,35 \pm 5,285$) до закрытия операционной раны и от 16 до 52 см/с ($28,25 \pm 5,153$) после ее полного ушивания. Статистически значимого снижения скорости по воротной вене после закрытия операционной раны выявлено не было (рис. 10).

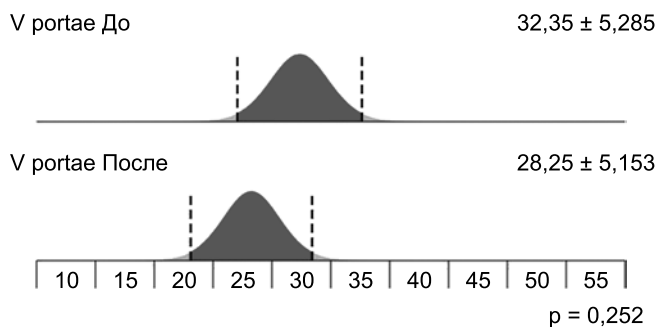


Рис. 10. Сравнение средних показателей скорости кровотока по воротной вене до и после ушивания операционной раны ($p = 0,252$)

Контроль пикового давления в дыхательных путях до и после ушивания операционной раны демонстрировал следующие показатели: $P_{\max}$ до закрытия операционной раны – от 17 до 24 см вод. ст. ($20,2 \pm 2,21$), после закрытия – от 18 до 25 см вод. ст. ($21,8 \pm 2,20$).

Статистически значимого повышения пикового давления в дыхательных путях до и после закрытия операционной раны выявлено не было ($p = 0,235$) (рис. 11).

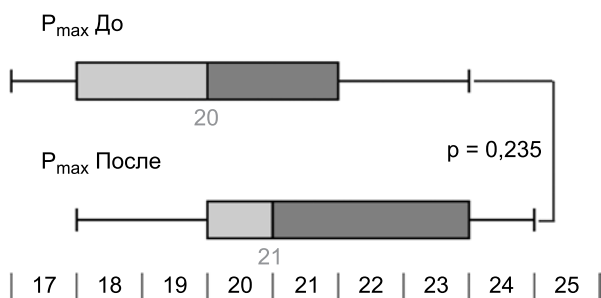


Рис. 11. Среднее пиковое давление в дыхательных путях до и после ушивания операционной раны ($p = 0,235$)

Сроки экстубации трахеи составляли от 6 до 24 часов (медиана – 15 часов). Мониторингу ВБД в этой группе подвергся 21 пациент.

Уровень ВБД до 15 см вод. ст. наблюдали в 12 случаях (57,3%), повышение ВБД до 20 см вод. ст. – в 8 случаях (38%); III степени ИАГ не наблюдалось.

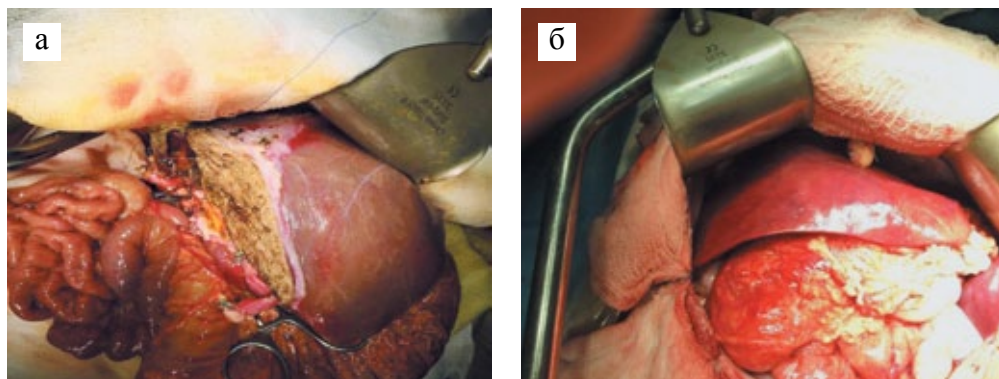
В 1 случае у пациента после операции по Касаи интраоперационно возникли трудности с энтеролизом ввиду выраженного спаечного процесса в брюшной полости. Послеоперационный период сопровождался стойкой атонией и отеком кишечника, на фоне чего уровень ВБД повысился до 29 см вод. ст., что потребовало выполнения экстренного оперативного вмешательства на 5-е сутки после операции для декомпрессии брюшной полости с последующей пластикой передней брюшной стенки.

Модификация хирургической техники

В результате накопленного опыта использования избыточных по размеру (объему) трансплантатов ЛЛС печени взрослого донора при трансплантации детям мы разработали оригинальную методику имплантации и позиционирования трансплантата в брюшной полости. Хирургическая техника реваскуляризации ЛЛС выполнялась по принятой в центре методике.

Из особенностей имплантации ЛЛС отметим оригинальность гепатико-каваальной реконструкции. Для этого устье правой печеночной вены

лигировалось, а устья левой и срединной печеночных вен объединялись, с последующим рассечением НПВ по передней полуокружности вправо и вниз. Во время наложения гепатико-кавального анастомоза трансплантат сначала помещался в левый верхний квадрант брюшной полости. Далее по мере выполнения анастомоза трансплантат ротировался по часовой стрелке, таким образом, при завершении гепатико-кавальной реконструкции наиболее объемная часть трансплантата оказывалась в правом поддиафрагмальном пространстве (рис. 12).



**Рис. 12. Гепатико-кавальная реконструкция:
а – положение трансплантата в начале гепатико-кавальной
реконструкции; б – положение трансплантата после выполнения
сосудистых анастомозов, трансплантат расположен в ортотопической
позиции**

Для профилактики застоя крови в системе воротной вены и отека кишечника в «беспеченочном» периоде операции в качестве альтернативного обходному шунтированию метода мы прибегали к периодической эвакуации 30–50 мл застойной крови из системы воротной вены в период имплантации.

Для эффективного и безопасного использования «больших» трансплантатов ЛЛС печени взрослого донора, тактического планирования оперативного вмешательства и расширения ресурса родственного органного донорства мы разработали собственный алгоритм, позволяющий избегать компрессии трансплантата после закрытия операционной раны. Измеряя толщину ЛЛС печени донора и передне-задний размер брюшной полости реципиента в правом поддиафрагмальном пространстве, по данным РСКТ высчитывалась арифметическая разница между этими параметрами (ДПЗР). При получении результата ДПЗР до +2 см донор считался подходящим и направлялся на дальнейшее обследование ($n = 118$; 94,4%). Если расчет ДПЗР находился в диапазоне от +2 до +3 см,

такой донор при отсутствии других более подходящих родственных доноров относился к донорам с пограничными критериями, и тактическое решение принималось интраоперационно ($n = 3$; 2,4%). Когда после имплантации ЛЛС печени передняя брюшная стенка закрывалась без натяжения, трансплантат использовался в первоначальном виде. Если же окончательное закрытие операционной раны не представлялось возможным, выполнялась неанатомическая редукция трансплантата ($n = 3$; 2,4%) либо пластика передней брюшной стенки с помощью биоматериала ($n = 1$; 0,8%) (рис. 13).

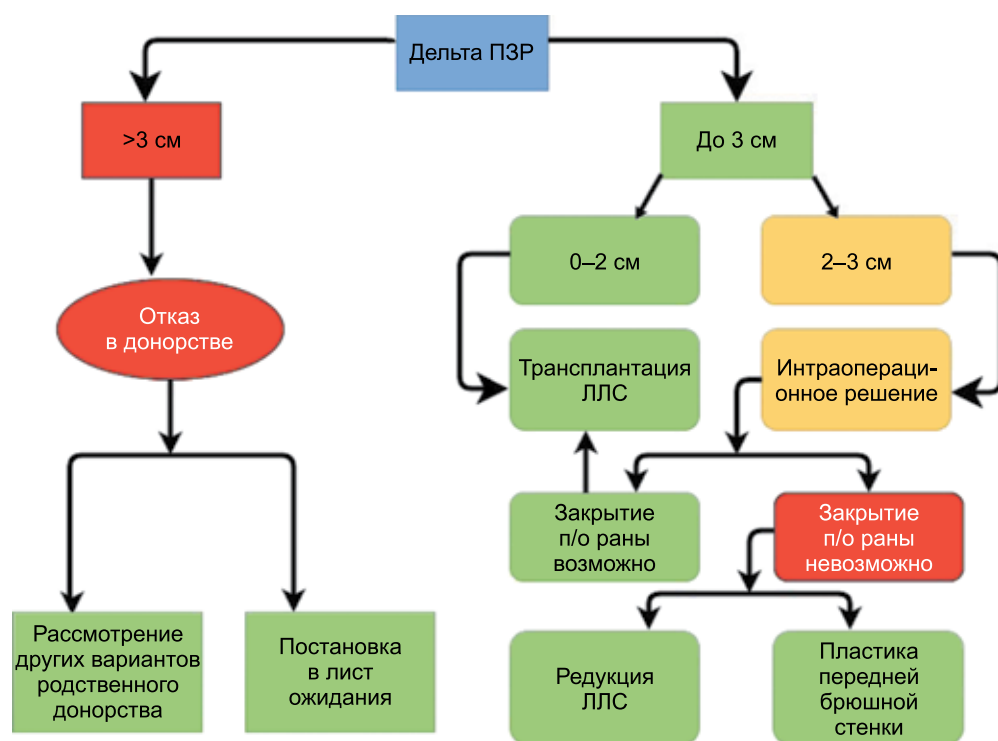


Рис. 13. Алгоритм использования больших трансплантатов ЛЛС печени

Применяя разработанный алгоритм и методику имплантации ЛЛС, позволяющую максимально сместить его в позицию правой доли печени реципиента, нам удалось свести к минимуму необходимость в редукции трансплантата или пластики передней брюшной стенки и использовать трансплантаты с коэффициентом К 4% и более в 96,8% случаев.

Сравнение результатов у пациентов, получивших «большие» и «очень большие» трансплантаты ЛЛС печени

При сравнении средних величин скорости кровотока по воротной вене до закрытия операционной раны группы А с группой Б не было получено статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

При сравнении средних величин скорости кровотока по воротной вене после закрытия операционной раны отмечено статистически не значимое их снижение, как внутри группы, так и при сравнении двух групп ($p > 0,05$).

Сравнение результатов двух групп по срокам экстубации трахеи (в часах) с момента завершения операции показало: среднее время $10,2 \pm 1,341$. Значение t-критерия Стьюдента – 2,093, что являлось статистически не значимым ($p > 0,05$).

Аналогичную статистическую картину мы наблюдали и при сравнении уровней пикового давления в дыхательных путях до и после закрытия операционной раны группы А с группой Б ($p > 0,05$).

Анализ осложнений в группах, получивших «большие» и «очень большие» трансплантаты ЛЛС печени

На долю сосудистых осложнений в группе А пришлось 5,1%, в группе Б – 2,9%, статистически значимых различий не получено (двусторонний точный критерий Фишера – 0,66236; $p > 0,05$). Распределение билиарных осложнений по группам было следующим: группа А – 8,6%, группа Б – 10,4%. Двусторонний точный критерий Фишера – 0,77070 ($p > 0,05$), что демонстрирует статистическую эквивалентность. Правосторонняя нижнедолевая пневмония в группе А была диагностирована в 2 случаях (3,4%), в группе Б – также в 2 случаях (2,9%). Критерий согласия Пирсона (Хи-квадрат) – 0,022; $p > 0,05$, статистическая разница не достоверна.

Анализ ранней и отдаленной выживаемости пациентов, перенесших трансплантацию «больших» и «очень больших» трансплантатов ЛЛС

Анализ ранней послеоперационной летальности не выявил статистически достоверной разницы между двумя группами (двусторонний точный критерий Фишера – 0,75340; $p > 0,05$).

Выживаемость реципиентов после трансплантации ЛЛС в первый год в группе А составила 82%, в группе Б этот показатель был равен 80%. Трехлетняя выживаемость составила 79 и 76% соответственно. Пятилетняя выживаемость демонстрировала аналогичные показатели.

Разница выживаемости реципиентов после трансплантации в группе пациентов, получивших «большие» трансплантаты, и в группе получивших «очень большие» трансплантаты, как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения, статистически не достоверна (рис. 14).

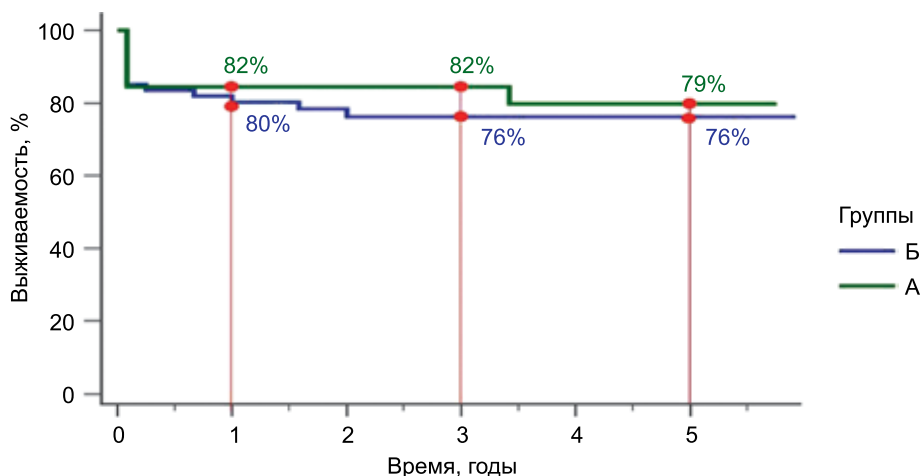


Рис. 14. Выживаемость реципиентов групп А и Б (кривая Каплана–Майера)

Сравнение полученных результатов с данными профильных зарубежных клиник

Поскольку формирование контрольной группы для данного исследования не было возможным, полученные результаты соотносились с данными профильных центров занимающихся трансплантацией печени у детей. В анализ были включены исследования с количеством наблюдений более 5. Вторым обязательным критерием являлся вес реципиентов (не более 7 кг).

При использовании «больших» трансплантатов ЛЛС у детей опасения трансплантологов связаны с возможным развитием компрессии трансплантата после ушивания операционной раны, и как следствие повышением риска развития сосудистых осложнений. Этим фактом был обусловлен выбор сравниваемых критериев, одними из которых были сосудистые осложнения (рис. 15).

Сосудистые осложнения являются специфичными и наиболее часто возникающими при использовании избыточных по размеру (объему) трансплантатов печени, для их профилактики мы разработали протоколы, коррелирующие с исходным количеством тромбоцитов и техническими особенностями наложения сосудистых анастомозов.

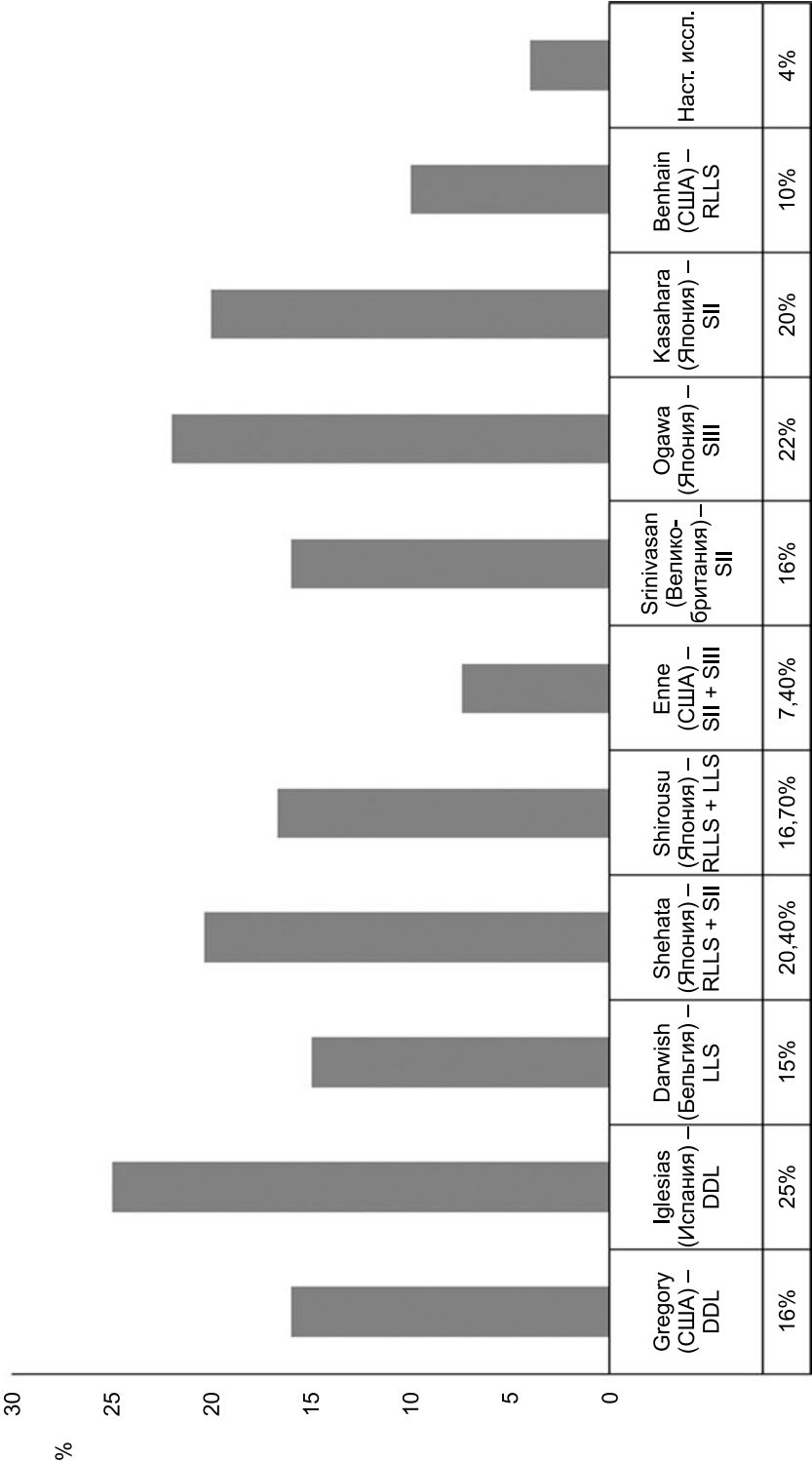


Рис. 15. Сравнительный анализ частоты сосудистых осложнений при трансплантации печени у детей с массой тела до 7 кг по данным мировой литературы (SII – второй сегмент печени; SIII – третий сегмент печени; LLS – левый латеральный сектор печени; Reduced-LLS – редуцированный левый латеральный сектор печени; DDL – Death Donor Liver – целая печень от посмертного донора-ребенка)

Протоколы профилактики и лечения сосудистых осложнений

Вариант I (диаметры анастомозируемых сосудов удовлетворительные; анастомозы выполнены без технических трудностей; количество тромбоцитов более 100×10^9):

- сразу после реперфузии назначались корректоры микроциркуляции (мы использовали алпростадил) внутривенно, 1 раз в сутки либо постоянно, в течение 7–14 дней;
- при отсутствии геморрагического характера отделяемого по страховочным дренажам через 2 часа после операции начиналась постоянная внутривенная инфузия антиагрегантов (пентоксифиллин), продолжающаяся до 12 суток с последующим переходом на пероральную форму;
- если ультразвуковые характеристики кровотоков по сосудам трансплантата не вызывали сомнений, через 12 часов в плановом порядке назначались антикоагулянты прямого действия; мы использовали низкомолекулярный гепарин в виде подкожных инъекций 1 раз в сутки (профилактическая дозировка) либо 2 раза в сутки (лечебная дозировка) в течение 14 дней.

Вариант II (диаметры анастомозируемых сосудов удовлетворительные; анастомозы выполнены без технических трудностей; количество тромбоцитов от 50 до 100×10^9):

- корректоры микроциркуляции назначались по той же схеме, что и при варианте I;
- антиагреганты назначались спустя 6–8 часов с момента окончания операции, при условии что характер отделяемого по страховочным дренажам являлся серозным без геморрагического компонента, в противном случае назначение антиагрегантов откладывалось до его исчезновения;
- антикоагулянты прямого действия назначались по аналогии с I вариантом.

Вариант III (диаметры анастомозируемых сосудов удовлетворительные; анастомозы выполнены без технических трудностей; количество тромбоцитов менее 50×10^9):

- корректоры микроциркуляции назначались и при этом варианте по той же схеме;
- антиагреганты не назначались до повышения уровня тромбоцитов выше $50\text{--}70 \times 10^9$;
- назначение антикоагулянтов прямого действия также напрямую зависело от числа тромбоцитов и выполнялось только при достижении их уровня более $50\text{--}70 \times 10^9$, в профилактической дозировке в течение 14 дней.

Вариант IV (диаметры сосудов реципиента и/или трансплантата не-существенны; анастомозы выполнены с техническими сложностями (при анастомозировании короткой артерии реципиента и/или донора, отслойке интимы артерии с ее последующей фиксацией и наложением анастомоза отдельными узловыми швами, повторное наложение анастомоза); количество тромбоцитов более 100×10^9):

- корректоры микроциркуляции назначались интраоперационно, доза препарата рассчитывалась на постоянную инфузию в течение суток до 7–14 дней;
- антиагреганты назначались практически сразу после операции, (при отсутствии геморрагического отделяемого по дренажам) и продолжались до 12–14 дней с последующим переходом на пероральную форму;
- антикоагулянты прямого действия назначались через 6 часов с момента окончания операции в лечебной дозировке в течение 14–21 дней;
- при снижении индексов кровотока по сосудам трансплантата вместо низкомолекулярного гепарина назначался гепарин натрия, по следующей схеме: гепарин вводился в/в болюсно в дозе 80 ед/кг, затем через перфузор 18 ед/кг/ч. Далее применялась шкала АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) для коррекции дозировки каждые 6 часов (табл. 1) (Levine M.N., 1994 г.); конверсия гепарина на низкомолекулярный гепарин проводилась при нормализации характеристик кровотоков;

Таблица 1

Шкала контроля АЧТВ

Выполняемое действие	Величина АЧТВ, с					
	<35	35–45	46–60	61–80	81–90	>90
Болюс в/в ед/кг	80	40				
Коррекция скорости на перфузоре в ед/кг/ч	+4	+2	+1	Без изменений	–2	Стоп на 1 час, затем –3

- поддержание положительного ЦВД и водного баланса при этом варианте имело особенное значение. **Неотъемлемой частью профилактики тромбозов сосудистых анастомозов во всех случаях являлась адекватная инфузионная терапия и поддержка уровня ЦВД выше 0 мм вод. ст.**

Тактический алгоритм при использовании «большого» трансплантата ЛЛС печени, техника имплантации и оптимизация его позиции в брюшной полости реципиента, а также разработанные протоколы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии обеспечивали минимальную частоту сосудистых осложнений.

При выполнении моноsegmentарной трансплантации и широком применении редукции трансплантата увеличиваются риски желчеистечения в связи с образованием дополнительной поверхности резекции, поэтому вторым критерием анализа были билиарные осложнения (рис. 16).

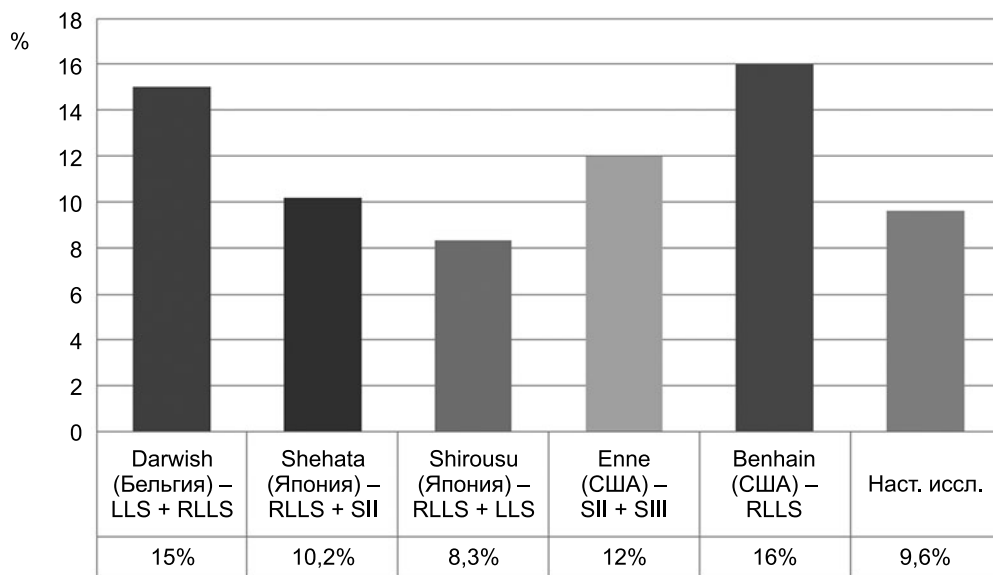


Рис. 16. Сравнение частоты билиарных осложнений в различных трансплантационных центрах по данным мировой литературы (SII – второй сегмент печени; SIII – третий сегмент печени; LLS – левый латеральный сектор печени; Reduced-LLS – редуцированный левый латеральный сектор печени)

Частота билиарных осложнений в нашем исследовании не превышает среднестатистических показателей по данным литературы.

Данных о количестве ателектазов и нижнедолевых пневмоний в представленных публикациях не было, в связи с чем по данному параметру сравнительный анализ провести не удалось. Другие осложнения из группы инфекционных, общехирургических и прочих осложнений не имеют прямой зависимости от размера используемого трансплантата, поэтому они не были включены в сравнительный анализ.

Выводы

1. В протоколе обследования пары «донор/реципиент» при трансплантации печени ведущим является РСКТ для оценки объема, формы и размеров предполагаемого трансплантата, а также измерение передне-заднего размера трансплантата и брюшной полости реци-

пиента в области правого поддиафрагмального пространства. При определении пригодности ЛЛС печени взрослого донора в качестве трансплантата допустимо превышение передне-заднего размера трансплантата над таковым в правом поддиафрагмальном пространстве ребенка до 30 мм.

2. При использовании «большого» или «очень большого» трансплантата ЛЛС печени с целью профилактики его компрессии необходимым является его размещение в правом поддиафрагмальном пространстве, в позицию правой доли печени реципиента. Снижение портального кровотока (≤ 16 см/с) и увеличение пикового давления в дыхательных путях (> 25 см вод. ст.) являются показаниями к выполнению редукции трансплантата или пластики передней брюшной стенки, если редукция трансплантата не принесет должного эффекта.
3. Разработанный протокол профилактики сосудистых осложнений при трансплантации избыточных и очень больших трансплантатов левого латерального сектора печени детям, предполагающий оценку исходного количества тромбоцитов и технические особенности наложения сосудистых анастомозов, позволяет минимизировать количество сосудистых осложнений до 4%.
4. Специфичными при трансплантации избыточных и очень больших трансплантатов ЛЛС печени являются осложнения со стороны органов дыхательной системы (ателектазы и правосторонняя нижне-долевая пневмония), связанные с ограничением экскурсии диафрагмы. Частота развития правосторонней нижнедолевой пневмонии сопоставима при использовании «больших» и «очень больших» трансплантатов ЛЛС печени: 3,4 и 4,4 соответственно.
5. Непосредственные и отдаленные результаты трансплантации печени у детей, получивших «большие» трансплантаты, аналогичны таковым при трансплантации «очень больших» трансплантатов ЛЛС. В группе детей, перенесших трансплантацию «больших» по размеру трансплантатов, одно-, трех- и пятилетняя выживаемость пациентов составила 82, 79 и 79%, при трансплантации «очень больших» трансплантатов – 80, 76 и 76% соответственно.

Практические рекомендации

1. При планировании операции с использованием избыточных по размеру трансплантатов требуется выполнение РСКТ с внутривенным контрастированием, включающей оценку общей массы, размеров, конфигурации и особенностей кровоснабжения предполагаемого трансплантата. При выполнении РСКТ у реципиента обязательным является измерение передне-заднего размера брюшной полости в

области правого поддиафрагмального пространства. Далее следует сопоставить параметры передне-задних размеров трансплантата и брюшной полости реципиента.

2. При получении ДПЗР более 3 см, а также при отсутствии другого потенциального донора при стабильном состоянии ребенка возможно отложить операцию до увеличения общей массы ребенка и брюшной полости. При экстренности показаний необходима постановка ребенка в лист ожидания органа от посмертного донора.
3. Для предупреждения отека стенок кишечника в беспеченочном периоде операции необходимо периодически (каждые 7–10 минут) осуществлять осмотр его сосудов и при возникновении выраженной венозной гиперемии эвакуировать по 30–50 мл застойной крови из системы воротной вены, под контролем уровня гемоглобина. При возникновении выраженного отека стенок кишечника к концу операции, когда сведение краев операционной раны без натяжения не представляется возможным и редукция трансплантата, по мнению хирурга, не принесет должного результата, необходимой мерой является выполнение пластики передней брюшной стенки с помощью временного протеза.
4. Для пластики передней брюшной стенки возможно использование различных материалов как синтетического, так и биологического происхождения. Пластика передней брюшной стенки с помощью временного протеза предпочтительнее закрытию раны посредством лишь кожных швов, т. к. является менее травматичной и более эффективной процедурой.
5. При реваскуляризации трансплантата необходимо сохранить достаточную длину воротной вены и печеночной артерии для предупреждения чрезмерного их натяжения после позиционирования трансплантата в правом поддиафрагмальном пространстве.
6. Перед закрытием брюшной полости необходимо выполнить УЗИ с оценкой основных характеристик кровотоков по вновь сформированным анастомозам. Отдельного внимания заслуживает измерение скорости по воротной вене, а также контроль пикового давления в дыхательных путях до закрытия операционной раны.
7. После закрытия брюшной полости, при отсутствии резкой отрицательной динамики в скорости кровотока по воротной вене (не менее 0,8 м/с) и повышения пикового давления в дыхательных путях (не более 25 см вод. ст.), пациент может быть переведен в отделение интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения. При превышении этих параметров следует ставить вопрос о выполнении редукции трансплантата.
8. В течение первых трех суток после трансплантации пациент должен подвергаться ультразвуковому мониторингованию и контролю

уровня ВБД с интервалом каждые 6 часов. При стойком повышении уровня ВБД до 20 см вод. ст., необходимо применять меры для активизации перистальтики и опорожнения кишечника. При повышении уровня ВБД до 25 см вод. ст. и выше в течение более 6 часов для предупреждения развития абдоминального компартмент-синдрома следует выполнить релапаротомию и ревизию брюшной полости и обсудить вопрос пластики передней брюшной стенки.

9. Для профилактики сосудистых осложнений необходим протокол ведения пациентов в послеоперационном периоде, включающий: регулярный контроль системного артериального и ЦВД, поддержание адекватной волемической нагрузки и систем гомеостаза, по возможности как можно раннее назначение корректоров микроциркуляции, антиагрегантов и антикоагулянтов.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Готье С.В., Джанбеков Т.А., Ахаладзе Д.Г. Использование «больших» трансплантатов левого латерального сектора печени у детей раннего возраста // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 4. – С. 77–89.
2. Готье С.В., Хизроев Х.М., Цирульникова О.М., Ахаладзе Д.Г., Силина О.В., Джанбеков Т.А., Спирина Е.А. Случай трансплантации печени у ребенка после повторных оперативных вмешательств на органах брюшной полости с тромбозом воротной, селезеночной и нижней брыжеечной вен // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 94–95.
3. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мойсюк Я.Г., Аммосов А.А., Хизроев Х.М., Арзуманов С.В., Гамгия Н.В., Попцов В.Н., Ухренков С.Г., Пчельников В.В., Муратова Н.Ш., Пец В.А., Ахаладзе Д.Г., Джанбеков Т.А. Трансплантация печени у детей // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т. XII, приложение. – С. 112–113.
4. Готье С.В., Хизроев Х.М., Цирульникова О.М., Джанбеков Т.А., Пчельников В.В. Гипероксалурия: трансплантация печени до поражения почек // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 97–98.
5. Готье С.В., Цирульникова О.М., Ахаладзе Д.Г., Монахов А.Р., Хизроев Х.М., Мещеряков С.В., Джанбеков Т.А., Саранов Г.А., Абрамова Н.Н. Трансплантация левой доли печени от АВ0-несовместимого родственного донора с транспозицией внутренних органов (*situs inversus*) // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 4. – С. 106–110.
6. Akhaladze D., Gautier S., Tsiurulnikova O., Dzhanbekov T., Khizroev K., Monakhov A. «Large-for size» in left lateral section liver graft for infants // *Pediatric Transplantation. Special Issue: IPTA 8th Congress on Pediatric Transplantation*. – Vol. 19, Issue Supplement S1, May 2015. – P. 130.

Патенты на изобретение

1. Патент № 2582943. Способ десенсибилизации реципиента при АВ0-несовместимой трансплантации печени детям раннего возраста / Цирульников О.М., Шевченко О.П., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., Джанбеков Т.А., Силина О.В., Порунова А.К., Морозова В.В., Готье С.В.
2. Патент № 2580640. Способ профилактики гуморального отторжения при АВ0-несовместимой трансплантации печени детям раннего возраста / Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., Джанбеков Т.А., Силина О.В., Порунова А.К., Морозова В.В., Готье С.В.

Список используемых сокращений

АД	– артериальное давление
АКС	– абдоминальный компартмент-синдром
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВБД	– внутрибрюшное давление
ДО	– дыхательный объем
ИАГ	– интраабдоминальная гипертензия
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ЛЛС	– левый латеральный сектор печени
МОД	– минутный объем дыхания
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
РСКТ	– рентгеновская спиральная компьютерная томография
СИАГ	– синдром интраабдоминальной гипертензии
ССС	– сердечно-сосудистая система
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦВД	– центральное венозное давление
ЧД	– частота дыхания
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	– электрокардиография
Эхо-КГ	– эхокардиографическое исследование
GRWR	– (graft-to-recipient weight ratio) отношение массы трансплантата к массе тела реципиента (выражается в процентах)
LV	– liver volume (объем печени)
Pi	– пульсативный индекс
P _{max}	– пиковое давление в дыхательных путях
PV	– воротная вена
Ri	– индекс резистивности
ДПЗР	– разница передне-задних размеров

ПРОФИЛАКТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Жилкин И.В., Цирульникова О.М.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в трансплантации солидных органов, инфекции занимают одно из ведущих мест среди осложнений, ухудшающих прогноз выживания трансплантата и пациента [Fishman J.A., 2007; Arthurs S.K., 2007; Razonable R.R., 2004, Razonable R.R., 2003].

Цитомегаловирусная инфекция является одним из самых частых инфекционных осложнений вирусной этиологии у детей после трансплантации печени. Частота рецидивирования цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у пациентов после трансплантации печени, по разным данным, находится в пределах от 13 до 75%, что связано с различными схемами профилактики, степенью иммуносупрессии, различными методиками диагностики инфекции, а также сроками наблюдения после трансплантации печени [Indolfi G., 2012; Kim J.M., 2011; Ljungman P., 2002; Kelly D.A., 2013]. Степень выраженности клинических проявлений варьирует от полностью бессимптомного течения до цитомегаловирусного заболевания (ЦМВ-заболевания). ЦМВИ у реципиентов после трансплантации печени является причиной различных нежелательных событий, таких как миелодепрессия, дисфункция трансплантата. Установлено, что с наличием ЦМВИ связано снижение показателей выживаемости реципиентов, а также повышение риска оппортунистических инфекций и частоты развития отторжения трансплантированной печени [Åsberg A., 2014; Bedel A.N., 2012; Kim J.M., 2011; Kawano Y., 2014].

На сегодняшний день выполнено большое количество исследований в области изучения ЦМВИ после трансплантации печени у взрослых пациентов, но их число ограничено в педиатрических программах трансплантации печени.

Анализ накопленного опыта ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (ФНЦТИО) в области педиатрической трансплантации фрагментов печени является весьма актуальным и своевременным, а также может представлять интерес с точки зрения выявленных закономерностей, алгоритмов и методик профилактики ЦМВИ.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения реципиентов детского возраста при трансплантации печени для снижения частоты рецидивирования и осложнений течения ЦМВИ.

Задачи исследования

1. На основании анализа накопленного в ФНЦТИО опыта профилактики ЦМВИ у детей после трансплантации печени определить частоту встречаемости активной ЦМВИ, а также частоту и характер осложнений течения инфекционного процесса.
2. Изучить связь наличия и характера течения ЦМВИ с частотой возникновения отторжения трансплантата у реципиентов печени детского возраста.
3. Разработать эффективный протокол диагностики ЦМВИ у детей до и после трансплантации печени.
4. Разработать протокол профилактики и лечения ЦМВИ у реципиентов детского возраста после трансплантации печени.

Научная новизна исследования

Впервые на основании клинических данных, лабораторных методов исследования, анализа полученных результатов профилактики ЦМВИ на ранних и отдаленных сроках после трансплантации печени доказана возможность контролируемости течения ЦМВИ, выражающаяся в снижении частоты ЦМВ-заболеваний и отсутствии ЦМВ-опосредованных отторжений трансплантированной печени.

Разработанные принципы предоперационного мониторинга, диагностики, профилактики и лечения ЦМВИ представлены впервые.

Алгоритмы профилактики ЦМВИ у реципиентов печени детского возраста после трансплантации впервые включили в себя не только рекомендации, основанные на высокой общей популяционной частоте встречаемости ЦМВИ, но также вариативность применяемых методов профилактики в зависимости от индивидуальных особенностей течения инфекционного процесса.

Практическая значимость исследования

Практическое значение имеет разработанная в ходе исследования методика длительной медикаментозной профилактики ЦМВИ у детей после трансплантации печени, а также разработанные алгоритмы до- и послеоперационного обследования, лечения и профилактики ЦМВИ у реципиентов печени. Результатом исследования являются рекомендации по

проведению эффективной профилактики ЦМВИ у детей – реципиентов печени в предоперационном периоде, в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.

Практическая значимость рекомендаций важна для врачей-педиатров и врачей-трансплантологов, которые непосредственно принимают участие в проведении родственной трансплантации печени в педиатрической практике, а также для врачей-педиатров, которые осуществляют контроль функции трансплантата в отдаленные сроки после операции по месту жительства ребенка. Разработанный алгоритм диагностики и мониторинга активности ЦМВИ может быть использован в учреждениях практического здравоохранения с целью своевременной и обоснованной коррекции проводимой терапии и предотвращения развития осложнений течения ЦМВИ.

Положения, выносимые на защиту

1. Цитомегаловирусная инфекция у детей после трансплантации печени может быть контролируемой при использовании разработанных методов мониторинга активности инфекционного процесса (регулярная лабораторная диагностика наличия виремии) в сочетании с длительной медикаментозной профилактикой.
2. Основопологающими факторами эффективной профилактики ЦМВИ являются: своевременная диагностика и мониторинг активности инфекции методом количественной полимеразной цепной реакции; проведение длительной медикаментозной профилактики препаратами ганцикловира или валганцикловира (не менее 200 дней после трансплантации печени, удлинение курса профилактики при рецидивирующем течении инфекционного процесса); проведение медикаментозной терапии каждого эпизода активной ЦМВИ препаратами ганцикловира или валганцикловира до получения стойкого купирования виремии ЦМВ, подтвержденного не менее чем двумя результатами полимеразной цепной реакции.
3. Использование длительной медикаментозной профилактики ЦМВИ, при необходимости терапии активной ЦМВИ, позволяет существенно снизить частоту ЦМВ-заболеваний у детей после трансплантации печени, а также избежать ЦМВ-ассоциированных отторжений трансплантата печени.
4. Разработанные алгоритмы профилактики ЦМВИ позволяют повысить эффективность подготовки пациентов к проведению трансплантации печени, оптимизировать тактику ведения реципиентов в послеоперационном периоде и улучшить результаты трансплантации печени у детей.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу: отделения хирургического № 2 (абдоминальной хирургии и трансплантации), педиатрического отделения ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, хирургического отделения по пересадке органов ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», отделения по пересадке почки ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, а также в программу учебного процесса на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В исследование включено 100 детей, перенесших операцию первичной трансплантации левого латерального сектора печени в 2011–2015 гг. и находившихся под амбулаторным наблюдением более 6 месяцев после трансплантации в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. Во всех случаях был использован трансплантат, взятый у живого родственного донора.

Среди оперированных детей было 44 мальчика и 56 девочек в возрасте от 4 месяцев до 4 лет ($10,3 \pm 7,1$ мес.) с массой тела от 5 до 15 кг ($7,7 \pm 2,1$ кг).

Показаниями к проведению трансплантации печени в большинстве случаев являлся цирроз печени. Наиболее частой причиной развития цирроза печени являлась билиарная атрезия. Нозологические формы исходного поражения печени представлены в табл. 1.

Таблица 1

Нозологические формы поражения печени

Нозологическая единица	n = 100
Цирроз печени в исходе билиарной атрезии	60
Цирроз печени в исходе болезни Байлера	13
Цирроз печени в исходе синдрома Кароли	13
Цирроз печени в исходе билиарной гипоплазии. Синдром Алажиля	7
Цирроз печени в исходе билиарной гипоплазии (несиндромальной)	3
Цирроз печени в исходе дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина	1
Синдром Криглера–Найяра 1-го типа	1
Синдром Криглера–Найяра 2-го типа	1
Цирроз печени неуточненной этиологии	1

Всем больным была выполнена гепатэктомия с сохранением нижней полой вены и последующая имплантация левого латерального сектора печени в ортотопическую позицию.

Среди реципиентов, включенных в исследование, встречались все возможные варианты групп крови по системе АВ0, резус-принадлежность не учитывалась в связи с отсутствием влияния на иммунологическую совместимость доноров и реципиентов.

Донорами левого латерального сектора печени стали родственники пациентов (41 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 18 до 46 лет (медиана – $28,8 \pm 6,0$).

Мониторинг активной ЦМВИ у детей после трансплантации печени

Всем пациентам после трансплантации печени проводился мониторинг наличия репликации цитомегаловируса в крови методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени с помощью наборов реагентов «РеалБест ДНК ЦМВ» для определения ДНК ЦМВ, выделенной из плазмы крови с помощью набора «РеалБест экстракция 100». Набор реагентов применялся на анализаторе «CFX96» («Bio-Rad», США).

Исследование проводилось не реже одного раза в 7 дней в ранние послеоперационные сроки, первое скрининговое исследование проводилось в 1-е сутки после трансплантации. Показаниями для внепланового мониторинга были следующие состояния: резкое снижение лейкоцитов и/или тромбоцитов крови; резкое повышение уровня АЛТ/АСТ по данным биохимического исследования крови; повышение степени иммуносупрессии (повышение дозировки получаемого иммуносупрессивного препарата, назначение дополнительного компонента иммуносупрессии, проведение пульс-терапии); контроль эффективности проводимой противовирусной терапии в случае лечения эпизода рецидива ЦМВИ, особенно в случае подтверждения ЦМВ-заболевания с клиническими проявлениями. В более поздние сроки после трансплантации мониторинг ПЦР ЦМВ осуществлялся при каждом контрольном обследовании, но не реже одного раза в три месяца.

Профилактика ЦМВИ у детей после трансплантации печени

Вне зависимости от анамнестических данных наличия ЦМВИ во всех случаях профилактически назначался ганцикловир в дозировке 5 мг/кг/сут, внутривенно с первых суток после трансплантации. В случае выявления выраженной цитопении (лейкоцитопения и/или тромбоцитопения) профилактическое назначение ганцикловира откладывалось на срок

до улучшения лабораторной картины (снижение степени цитопении) или до момента выявления активной ЦМВИ. В случае если профилактика ЦМВИ была назначена, а в последующем была выявлена выраженная цитопения, не связанная с течением ЦМВИ, профилактическое назначение ганцикловира приостанавливалось. В поздние сроки после трансплантации проводилась смена ганцикловира на принимаемый внутрь валганцикловир в профилактической дозировке.

Период проведения профилактики определялся как срок не менее 200 дней после трансплантации, с последующей пролонгацией курса профилактики в зависимости от частоты рецидивирования ЦМВИ, степени тяжести перенесенной ЦМВИ (бессимптомное течение или ЦМВ-заболевание). В случае выявления рецидива ЦМВИ после прекращения профилактики проводилась терапия ЦМВИ с последующим переходом на профилактический прием.

Лечение ЦМВИ у детей после трансплантации печени

В случае выявления активной ЦМВИ методом ПЦР назначалась противовирусная терапия: ганцикловир внутривенно или валганцикловир внутрь. Ганцикловир назначался реципиентам, проходящим стационарное лечение, использовалась стандартная лечебная дозировка 10 мг/кг/сут, разделенная на два введения. Валганцикловир назначался реципиентам, находящимся под амбулаторным наблюдением для приема каждые 12 часов, дозировка валганцикловира определялась по алгоритму расчета, наиболее близкому к предложенному A. Asberg [2]: дозировка валганцикловира (мг/кг) = $0,07 \times \text{клиренс креатинина (мл/мин)} + k$, где $k = 5$ при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин, $k = 10$ при клиренсе креатинина более 30 мл/мин и весе более 30 кг, $k = 15$ при клиренсе креатинина более 30 и весе менее 30 кг.

При выявлении ЦМВИ использовался следующий алгоритм лечения:

- 1) внутривенно ганцикловир 10 мг/кг/сут или внутрь валганцикловир;
- 2) в случае неэффективности приема валганцикловира: ганцикловир 10 мг/кг/сут;
- 3) в случае неэффективности монотерапии ганцикловиrom: ганцикловир 10 мг/кг/сут, иммуноглобулин человека нормальный 5 мл/кг/сут в сочетании со снижением степени иммуносупрессии;
- 4) в случае неэффективности: увеличение дозировки ганцикловира до 20 мг/кг/сут, иммуноглобулин человека нормальный 5 мл/кг/сут, дополнительное снижение степени иммуносупрессии вплоть до полной отмены иммуносупрессивной терапии, особенно при выявлении клинической картины ЦМВ-заболевания.

Эффективность лечения оценивалась выявлением ДНК ЦМВ методом ПЦР с определением уровня вирусной нагрузки, кратность исследований

варьировала от 1 раза/неделю до 1 раза/день в тех случаях, когда наблюдалось тяжелое течение ЦМВ-заболевания.

По достижении необходимого лабораторного и клинического эффекта проводилась контрольная диагностика ПЦР ЦМВ до получения не менее двух повторных отрицательных результатов с интервалом 7 дней – для эпизодов ЦМВИ без клинических проявлений, не менее трех повторных отрицательных результатов с интервалом 7 дней – для эпизодов ЦМВ-заболеваний. Далее проводилась смена лечебного протокола на профилактический.

Статистическая обработка цифровых величин производилась при помощи стандартных методов статистического анализа, применяемых в биомедицинских исследованиях, с использованием пакета программ для персональных компьютеров: Microsoft Office Excel (MicroSoft, США), Statistica StatSoft (StatSoft, США).

Данные представлены как медиана, интерквартильный размах с указанием минимальных и максимальных значений, либо как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm S.D.$). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по точному критерию Фишера. Для оценки средних значений исследуемых параметров использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В процессе подготовки к трансплантации у 30% пациентов имелось подтверждение наличия ЦМВИ в анамнезе (эпизод виремии или выявление антител к ЦМВ). В данной группе течение ЦМВИ не оказывало прямых эффектов и не сопровождалось подтвержденным эпизодом активной ЦМВИ, т. е. не было выявлено виремии в период с начала госпитализации до момента трансплантации.

С момента госпитализации до трансплантации 11 реципиентов (11%) перенесли не менее одного эпизода активной ЦМВИ без клинических проявлений, потребовавшей назначения противовирусного лечения ганцикловиром. У двух детей (2%), наблюдаемых до трансплантации, клиническая картина активной ЦМВИ была расценена как течение ЦМВ-заболевания, что проявлялось выраженной тромбоцитопенией, лейкопенией.

Таким образом, можно говорить о высокой частоте встречаемости ЦМВИ среди реципиентов, ожидающих трансплантацию печени. В нашем исследовании было подтверждено наличие ЦМВИ до трансплантации с различными вариантами клинического течения у 43% пациентов.

13 реципиентам, у которых до трансплантации печени была выявлена активная ЦМВИ в виде виремии, проводилась терапия ганцикловиром в дозировке 5 мг/кг каждые 12 часов, до полной элиминации вируса из

плазмы крови. В случае рецидивирующего течения ЦМВИ, что наблюдалось у 3 пациентов, проводилась повторная пролонгированная терапия ганцикловиром с последующим переходом к профилактической дозировке ганцикловира.

Несмотря на высокую степень инфицированности ЦМВ на этапе до трансплантации, мы получили стойкую ремиссию течения инфекции к моменту оперативного лечения и назначения иммуносупрессивной терапии у всех, даже у пациентов с рецидивирующим характером инфекционного процесса.

Учитывая высокую распространенность ЦМВИ среди детей при трансплантации, вне зависимости от использования стандартного протокола профилактики или скорректированного по показаниям протокола, основой алгоритма являлась длительная медикаментозная профилактика. При этом минимальная длительность профилактики ЦМВИ составляла 200 дней после трансплантации.

Каждый эпизод выявления ДНК ЦМВ в плазме крови методом ПЦР рассматривался как проявление активной ЦМВИ. Активная инфекция носила первичный характер у 42 реципиентов, являлась рецидивом у 35 пациентов и имела различную степень тяжести течения, от полностью бессимптомной виремии (71,4%, $n = 55$), до ЦМВ-заболевания с клиническими проявлениями (28,6%, $n = 22$). Эпизод активации ЦМВ рассматривался как период с момента выявления репликации вируса до момента получения двух последовательных отрицательных результатов ПЦР ЦМВ в плазме крови с интервалом в 7 дней.

В рамках исследования суммарно было зафиксировано 164 эпизода активации ЦМВИ. Во всех случаях при выявлении ДНК вируса в плазме крови мы назначали лечебный протокол, применяя в качестве противовирусного препарата валганцикловир или ганцикловир.

У большей части пациентов (84%) использовался базовый протокол лечения эпизода активной ЦМВИ, при котором стандартной лечебной дозировки противовирусных препаратов было достаточно для элиминации вируса из плазмы крови. Дозировка ганцикловира составляла 10 мг/кг/сут, разделенных на два введения, в случае же применения валганцикловира использовалась дозировка, рассчитанная по алгоритму, наиболее близкому к предложенному A. Asberg, применяемая каждые 12 часов. Меньшая часть пациентов (16%) продемонстрировала устойчивость к базовой противовирусной терапии ганцикловиром. В этих случаях было необходимо использование двойной лечебной дозировки ганцикловира, составляющей 20 мг/кг/сут. Кроме того, в качестве дополнительных лечебных мероприятий проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии вплоть до полной временной отмены у 16 пациентов. Также в случаях устойчивости вируса к базовой терапии у 12 пациентов с целью купирования виремии ЦМВ использовался иммуноглобулин человека нормальный,

вводимый внутривенно. Во всех случаях регистрации активной ЦМВИ ($n = 164$) в результате назначения лечебного протокола была достигнута стойкая ремиссия виремии. Иммуносупрессия возобновлялась в полном объеме после купирования активной ЦМВИ.

Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, частота встречаемости активной ЦМВИ у детей после трансплантации печени находилась на высоком уровне. У 42% реципиентов был выявлен как минимум один эпизод активной ЦМВИ в течение 100 дней после трансплантации (рис. 1).

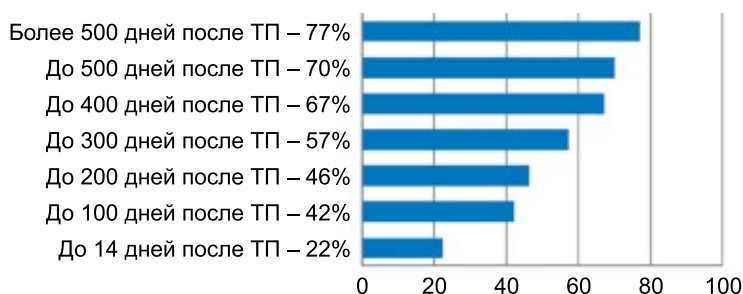


Рис. 1. Общий уровень частоты активации ЦМВИ после трансплантации печени

У большей части из них (52%, 22 случая) эпизод активной ЦМВИ пришелся на ранние послеоперационные сроки, т. е. развился в течение 14 дней после трансплантации. Более позднее (101–200 дней после трансплантации) выявление активной ЦМВИ наблюдалось в 4% случаев. В период 201–300 дней после трансплантации данный показатель был 11%, 301–400 дней – 10%, 401–500 дней – 3%, более 500 дней – 7%. У 23% реципиентов не было выявлено эпизода активной ЦМВИ в период исследования.

У 75% пациентов было по два и менее рецидивов, у 25% пациентов было зарегистрировано более 2 эпизодов активации латентной ЦМВИ (рис. 2).

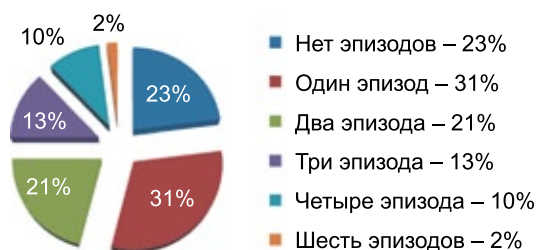


Рис. 2. Частота рецидивов ЦМВИ у реципиентов после трансплантации печени

Эффективность профилактики ЦМВ-заболеваний

Наиболее частым ассоциированным с течением ЦМВИ осложнением являлось снижение количества тромбоцитов и лейкоцитов более чем на 30% от возрастной нормы, частота данных случаев находилась на уровне 19%. ЦМВ-гепатит был описан у 2 пациентов. В одном случае была описана ЦМВ-пневмония, которая развилась на фоне сочетанной инфекции: микоплазменная, пневмоцистная, ЦМВ. Таким образом, на фоне проводимой профилактики у 22% пациентов мы столкнулись с развитием клинических проявлений ЦМВИ того или иного вида, однако среди зарегистрированных ЦМВ-заболеваний в 86% ($n = 19$) были проявления легкого течения инфекционного процесса в виде тромбоцитопении и лейкопении, этиология которых, вероятнее всего, носит сочетанный характер: бактериальная и вирусная инфекция, цитопения потребления, иммунная цитопения, а также вследствие действия антибактериальных и других лекарственных средств (рис. 3).



Рис. 3. Структура клинических вариантов ЦМВ-заболеваний

В случае устойчивости к базовой терапии (16%) применялась двойная лечебная дозировка ганцикловира (20 мг/кг/день) в сочетании с назначением внутривенного иммуноглобулина, полной временной отменой иммуносупрессии.

Таким образом, по результатам применяемого нами алгоритма профилактики всего 3% пациентов перенесли ЦМВИ с поражением органов, что существенно ниже, чем при использовании иных стратегий. Так, по данным ряда исследований, без применения специфической противовирусной профилактики частота ЦМВ-заболеваний с органным поражением может достигать 65% в период после трансплантации [Lee S. и соавт., 2010; Ljungman P. и соавт., 2002; Kullberg-Lindh C. и соавт., 2003; Sun H.Y. и соавт., 2008]. Применяя гибридный подход профилактики ЦМВИ, у 9,8% детей после трансплантации печени выявили клинические проявления ЦМВ-заболевания с поражением внутренних органов [Madan R.P. и соавт., 2009]. На фоне превентивной терапии, назначаемой при выявлении ЦМВИ методом диагностики pp65-позитивных лимфоцитов среди детей после родственной трансплантации печени, уровень инфицирован-

ности ЦМВ составлял 36,3%, среди которых частота ЦМВ-заболевания с органным поражением была 60,6% [Kawano Y. и соавт., 2014].

Существенным при оценке результатов профилактики ЦМВИ является срок наблюдения пациента, в связи с тем что критерием оценки является не только непосредственный результат в виде контролируемого течения инфекционного процесса, но и наличие отдаленных эффектов течения ЦМВИ у детей после трансплантации печени. В нашем исследовании минимальный период наблюдения был 6 месяцев, максимальный период наблюдения достигал 4 лет 8 месяцев (рис. 4). Большая часть (78%) пациентов находилась под наблюдением в рамках исследования более года, что позволило оценить отдаленные осложнения течения ЦМВИ и степень взаимосвязи между выраженностью инфекционного процесса и частотой отторжения трансплантата печени.



Рис. 4. Длительность периода наблюдения в рамках исследования

Дополнительно проведена оценка влияния ЦМВИ до трансплантации на частоту рецидивов в послеоперационном периоде. Между группой с подтвержденной ЦМВИ до трансплантации с последующей средней частотой рецидивов в год на уровне 0,91 после трансплантации ($n = 43$) и группой с неподтвержденной ЦМВИ с последующей средней частотой рецидивов в год на уровне 0,97 ($n = 57$) не было обнаружено статистически значимых различий средних величин количества рецидивов в год (t -критерий Стьюдента = 0,35, $p = 0,72$).

Эффективность профилактики вторичных осложнений течения ЦМВИ

Основным критерием эффективности профилактики вторичных осложнений течения ЦМВИ являлась частота отторжения трансплантационной печени, а также взаимосвязь между течением инфекционного процесса и наличием эпизода отторжения трансплантата.

Среди пациентов в группе исследования частота отторжения трансплантата печени находилась на уровне 9%. Все пациенты получали плановую профилактику ЦМВИ.

У всех пациентов развившийся криз отторжения успешно купирован пульс-терапией метилпреднизолоном. Во всех случаях учитывался пред-

шествующий эпизод активной ЦМВИ, в связи с чем пульс-терапия метилпреднизолоном проводилась при обязательном назначении лечебной дозировки ганцикловира для предотвращения активации латентной инфекции. Кроме того, проводились дополнительные серии исследований наличия ДНК вируса в плазме крови методом ПЦР в 1, 2 и 3-и сутки пульс-терапии, с дальнейшим переходом к еженедельному мониторингу.

В качестве дополнительного критерия оценки эффективности применяемой стратегии профилактики ЦМВИ была рассмотрена степень взаимосвязи между течением инфекции и эпизодами отторжения трансплантата. При сравнении средних величин частоты эпизодов ЦМВИ в группе, перенесшей отторжение трансплантата печени ($n = 9$), с группой пациентов, у которых не возникло отторжения трансплантата печени ($n = 91$), не было получено статистически значимой разницы: среднее 1,02 и 0,94 соответственно (t -критерий Стьюдента = 0,24) при $p = 0,81$ (рис. 5).



Рис. 5. Сравнение частоты развития эпизодов ЦМВИ в год в группе, перенесшей отторжение трансплантата печени, с группой без эпизодов отторжения трансплантата печени

По результатам анализа не выявлены статистически значимые различия между группами ЦМВ– (не было зарегистрировано эпизодов ЦМВИ) и ЦМВ+ (были эпизоды ЦМВИ) по частоте развития отторжения трансплантата печени (двусторонний точный критерий Фишера – $p = 0,68$). Также различия по частоте отторжения трансплантата печени статистически не значимы при сравнении групп: 1) без ЦМВ-заболевания и с ЦМВ-заболеванием (двусторонний точный критерий Фишера – $p = 0,72$);

2) ЦМВ– (без эпизодов ЦМВИ) и с ЦМВ-заболеванием (двусторонний точный критерий Фишера – $p = 0,34$); 3) ЦМВ– (без эпизодов ЦМВИ) и ЦМВ+ с частотой эпизодов активации ЦМВ более 1 раза в год (двусторонний точный критерий Фишера – $p = 0,39$).

Результаты настоящего исследования позволили разработать собственные алгоритмы диагностики, мониторинга, профилактики и лечения ЦМВИ как в предоперационном периоде, так и после трансплантации. Основные этапы профилактики ЦМВИ до трансплантации печени представлены на рис. 6.

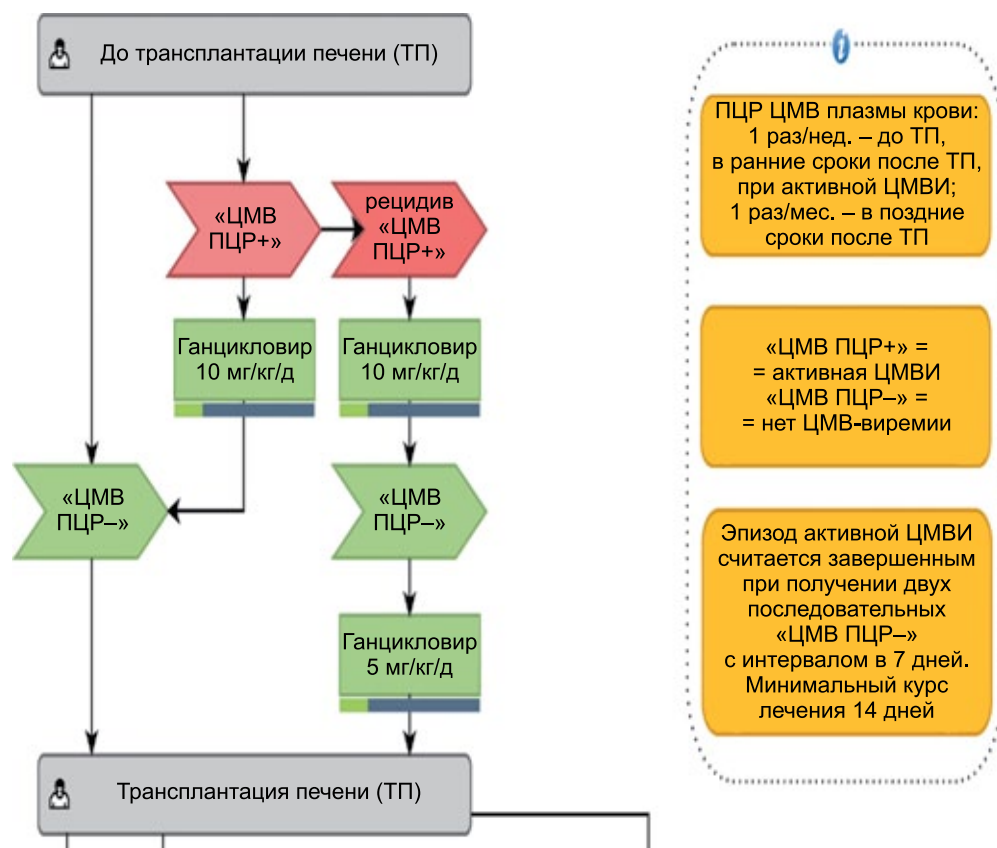


Рис. 6. Алгоритм профилактики ЦМВИ у детей до трансплантации печени

Протокол мониторинга активности инфекции в ранние сроки после трансплантации печени, а также последующие лечебные и профилактические мероприятия, зависящие от характера течения инфекционного процесса и устойчивости к базовой терапии, представлены на рис. 7.

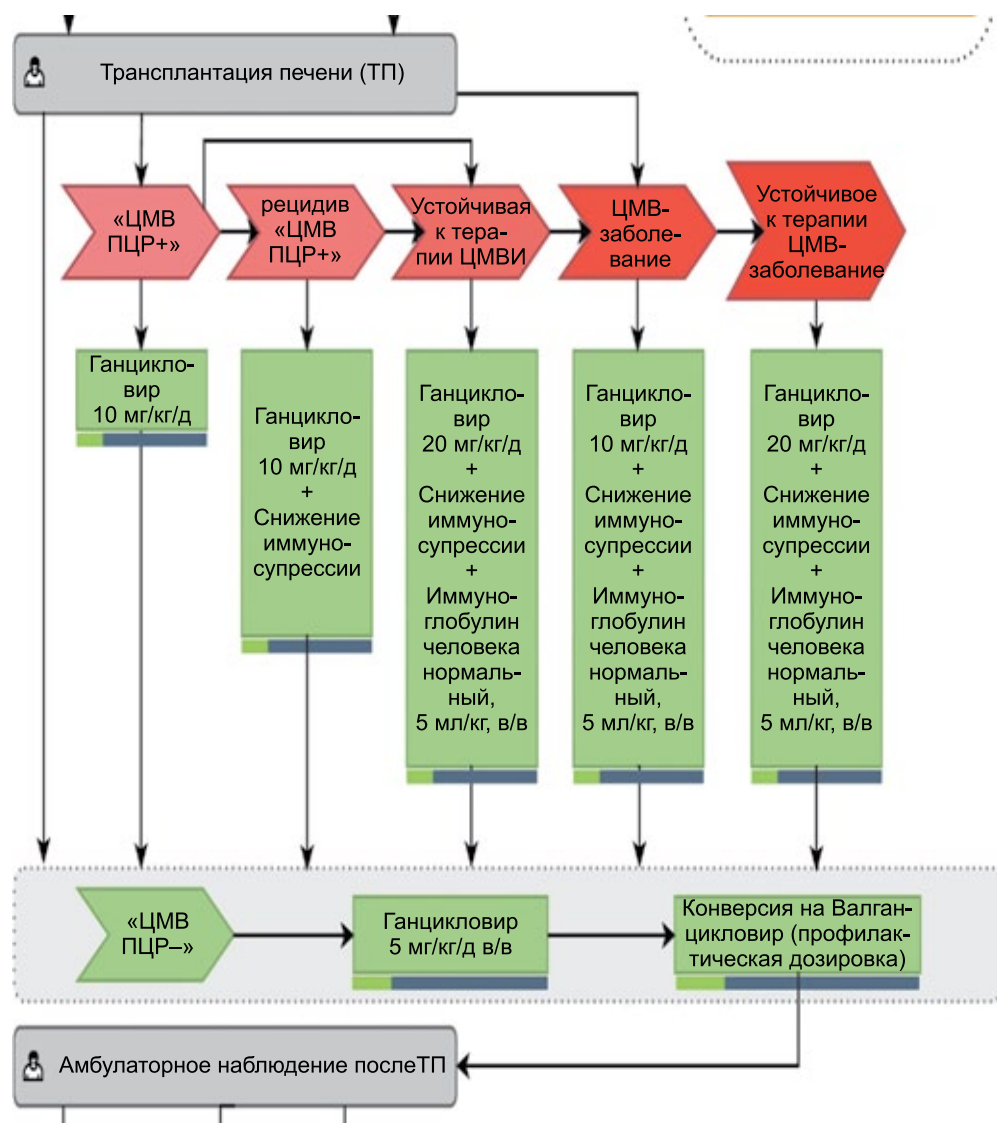


Рис. 7. Алгоритм профилактики ЦМВИ у детей в ранние сроки после трансплантации печени

Тактика ведения пациента в отдаленные сроки после трансплантации печени на амбулаторном этапе представлена на рис. 8. В данной части алгоритма отражены особенности применяемой профилактики и лечения активной ЦМВИ в зависимости от характера течения инфекционного процесса, устойчивости к базовой терапии, а также включает в себя рекомендуемые сроки профилактики после трансплантации печени, после эпизода активной ЦМВИ или ЦМВ-заболевания.

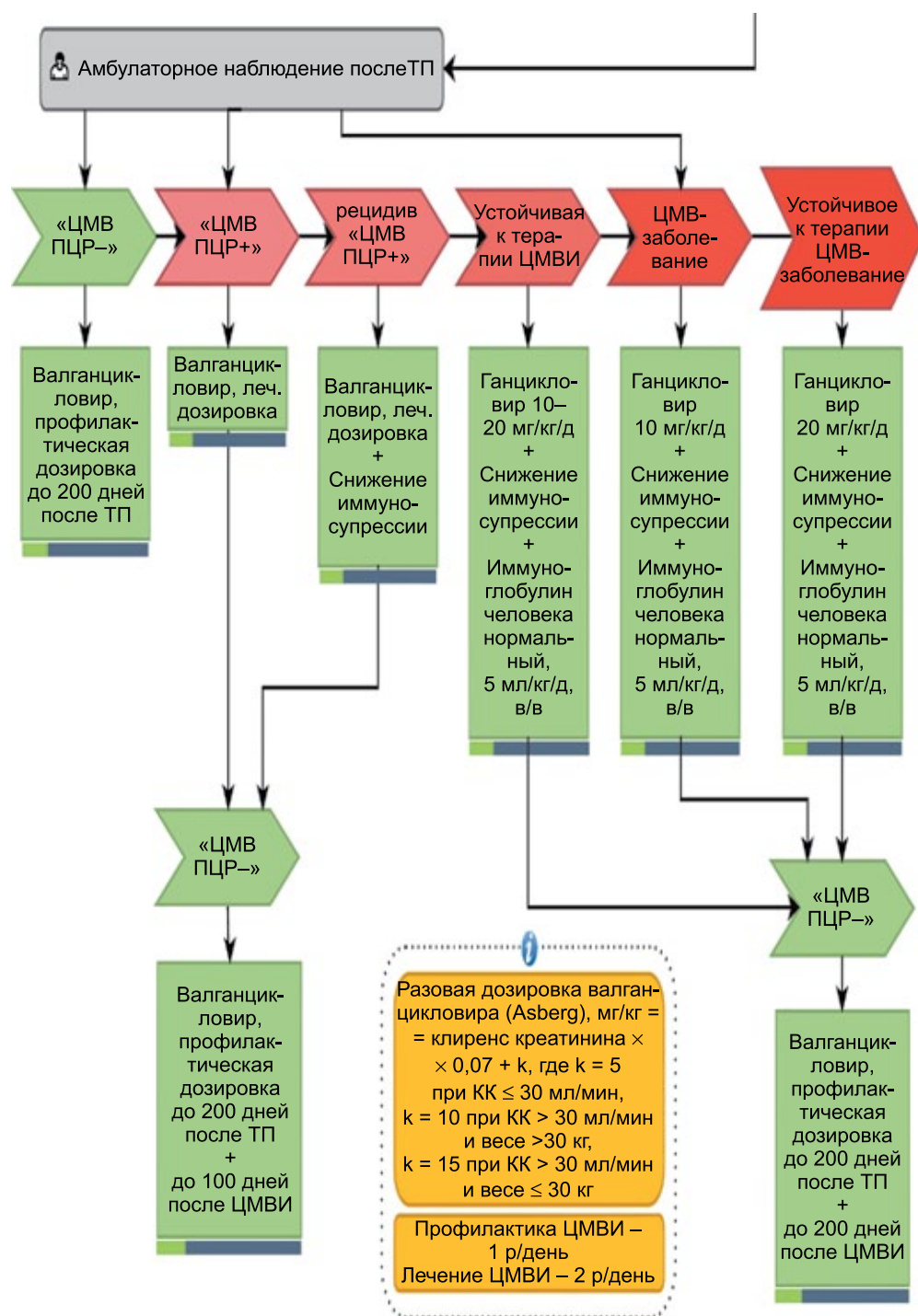


Рис. 8. Алгоритм профилактики ЦМВИ у детей в отдаленные сроки после трансплантации печени

Представленный опыт профилактики ЦМВИ у детей, ожидающих трансплантацию печени, и у детей после трансплантации печени показал, что применяемые алгоритмы диагностики и профилактики ЦМВИ, а в случае необходимости алгоритмы лечения эпизодов активной ЦМВИ демонстрируют хорошие клинические результаты не только в виде купирования рецидива ЦМВИ с целью предотвращения ЦМВ-заболевания, но и в виде снижения вероятности развития ЦМВ-ассоциированного отторжения трансплантата печени.

Выводы

1. ЦМВИ у детей после трансплантации печени является часто встречающейся инфекцией, данный показатель увеличивается с разной интенсивностью в зависимости от сроков после трансплантации: до 100 дней – 42%, до 300 дней – 57%, до 1500 дней – 77%. В условиях применения алгоритма профилактики ЦМВИ, включающего регулярный мониторинг активности инфекции, длительную противовирусную профилактику и специфическую медикаментозную терапию каждого эпизода активации инфекции, активная ЦМВИ с поражением органов наблюдалась только у 3% пациентов, что существенно ниже уровня, получаемого при использовании других алгоритмов профилактики ЦМВИ в мировой практике.
2. В условиях длительной противовирусной профилактики частота отторжения трансплантированной печени не возрастает у пациентов, перенесших эпизод активной ЦМВИ, в сравнении с пациентами без активной ЦМВИ ($p = 0,39$), а также у пациентов, перенесших ЦМВ-заболевание в сравнении с пациентами без ЦМВ-заболевания ($p = 0,72$), что указывает на эффективность разработанного алгоритма в отношении предотвращения развития ЦМВ-опосредованного отторжения трансплантата печени.
3. Разработанный протокол диагностики ЦМВИ, включающий регулярные лабораторные исследования плазмы крови методом ПЦР 1 раз в 7 дней во время стационарного лечения до и после трансплантации печени, обязательное исследование в 1-е сутки после трансплантации, не менее 1 раза в 3 месяца в отдаленные сроки, позволяет своевременно выявить активную ЦМВИ.
4. Алгоритм профилактики и лечения ЦМВИ у реципиентов детского возраста после трансплантации печени включает: медикаментозную профилактику ЦМВИ (ганцикловир внутривенно или валганцикловир внутрь) общей длительностью не менее 200 дней после трансплантации, 100 дней после активной ЦМВИ, 200 дней после ЦМВ-заболевания; лечение активной ЦМВИ (ганцикловир внутривенно или валганцикловир внутрь), при устойчивости ЦМВ к про-

водимой терапии и/или при развитии ЦМВ-заболевания необходимо назначить иммуноглобулин человека нормальный и временно снизить уровень медикаментозной иммуносупрессии.

Практические рекомендации

1. При трансплантации печени детям необходимо учитывать высокий риск развития активной ЦМВИ в послеоперационном периоде. Осложнениями течения активной ЦМВИ являются: ЦМВ-заболевание с поражением органов, лейкопения, тромбоцитопения, а также ЦМВ-ассоциированное отторжение трансплантата печени.
2. Основой профилактики ЦМВИ должно быть сочетание мониторинга активности инфекционного процесса с длительной медикаментозной профилактикой и лечением всех эпизодов активной ЦМВИ.
3. В качестве основного метода диагностики активной ЦМВИ рекомендован анализ уровня вирусной нагрузки в плазме крови методом количественной полимеразной цепной реакции.
4. В предтрансплантационном периоде выявление активной ЦМВИ у реципиентов необходимо проводить не реже 1 раза в неделю. Периодичность мониторинга активности ЦМВИ в ранние сроки после трансплантации печени должна быть не менее 1 раза в неделю, в отдаленные сроки не менее 1 раза в 3 месяца.
5. В случае обнаружения активной ЦМВИ показано назначение противовирусной терапии ганцикловиром в дозировке 10 мг/кг/день с интервалом между введениями 12 часов. В отдаленные сроки после трансплантации терапию активной ЦМВИ без клинических проявлений необходимо начинать с помощью валганцикловира в расчетной дозировке (двукратный прием).
6. Эффективность проводимой терапии активной ЦМВИ необходимо оценивать с периодичностью в 7 дней. Эпизод активной ЦМВИ можно считать завершенным после получения двух последовательных отрицательных результатов ПЦР ЦМВ с интервалом в 7 дней.
7. В случае выявления рецидива активной ЦМВИ у реципиента до трансплантации печени показано назначение противовирусной терапии ганцикловиром в дозировке 10 мг/кг/день с интервалом между введениями 12 часов. После завершения эпизода активной ЦМВИ показано назначение противовирусной профилактики ганцикловиром в дозировке 5 мг/кг/день, вводимым однократно до момента трансплантации печени.
8. С профилактической целью всем реципиентам, начиная с 1-х суток после трансплантации печени, показано назначение ганцикловира в дозировке 5 мг/кг/день (однократное введение), с последующей конверсией на принимаемый внутрь валганцикловир в расчет-

ной дозировке (однократный прием). Необходимо использование длительной медикаментозной противовирусной профилактики: 200 дней после трансплантации печени, до 100 дней после эпизода активной ЦМВИ, до 200 дней после эпизода ЦМВ-заболевания.

9. При назначении пульс-терапии по поводу отторжения трансплантата печени необходимо учитывать характер течения ЦМВИ, а также использовать противовирусную профилактику ганцикловиром и дополнительные исследования активности ЦМВ в плазме крови методом ПЦР.
10. При устойчивости ЦМВИ к базовой терапии рекомендовано назначение двойной лечебной дозировки ганцикловира, нормального человеческого иммуноглобулина, а также снижение уровня медикаментозной иммуносупрессии или ее временная отмена.
11. Подозрение на течение ЦМВ-заболевания является показанием к проведению ПЦР-диагностики активности ЦМВИ, при подтверждении ЦМВ-заболевания необходимо назначение ганцикловира в лечебной дозировке.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Готье С.В., Иванов А.С., Попцов В.Н., Цирульников О.М., Гламазда С.В., Родионов А.С., Лебедева А.В., Хизроев Х.М., Ахаладзе Д.Г., Луговский М.К., Жилкин И.В. Двухэтапное хирургическое лечение ребенка одного года с врожденным пороком сердца и билиарным циррозом // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 1. – С. 41–46.
2. Готье С.В., Иванов А.С., Цирульников О.М., Лебедева А.В., Жилкин И.В. Успешное двухэтапное хирургическое лечение ребенка одного года с врожденным пороком сердца и билиарным циррозом // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 96.
3. Готье С.В., Цирульников О.М., Жилкин И.В., Ахаладзе Д.Г., Цирульникова И.Е., Чеклецова Е.В., Силина О.В., Гичкун О.Е. Универсальная профилактика цитомегаловирусной инфекции у детей после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 109.
4. Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульников О.М., Олефиренко Г.А., Гичкун О.Е., Цирульникова И.Е., Макарова Л.В., Жилкин И.В., Готье С.В. Биомаркеры у детей – реципиентов печени // *Свидетельство о государственной регистрации базы данных*. – 2015. – № 2015620210.
5. Маломуж О.И., Жилкин И.В., Ахаладзе Д.Г., Хизроев Х.М., Корнилов М.Н., Головинский С.В., Джанбеков Т.А., Монахов А.Р., Ваганов М.Р., Цирульникова О.М., Готье С.В. Цирроз печени у больных с муковисцидозом: показания и результаты трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 84.

6. Цирульникова О.М., Жилкин И.В., Ахаладзе Д.Г. Клиническое значение цитомегаловирусной инфекции у детей после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 67–77.
7. Gautier S.V., Tsirulnikova O.M., Zhilkin I.V., Akhaladze D.G., Chekletsova E.V. Universal prophylaxis for cytomegalovirus disease in pediatric liver transplant recipients // *Transplantation*. – May 2016. – Vol. 100. – N 5S. – P. S202.

Список используемых сокращений

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СЗП	– свежезамороженная плазма
ТП	– трансплантация печени
ФНЦТИО	– Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
ЦМВ-заболевание	– цитомегаловирусное заболевание
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА ПОСЛЕ РАНЕЕ ВЫПОЛНЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Закирьянов А.Р., Саитгареев Р.Ш.

Трансплантация сердца (ТС) является радикальным методом лечения больных в терминальной стадии застойной сердечной недостаточности [Готье С.В. и соавт., 2015; Барбухатти К.О. и соавт., 2015; McMurray J.J. et al., 2012]. Число таких пациентов неуклонно растет из года в год, в то время как количество ежегодно выполняемых в мире трансплантаций сердца существенно не меняется в течение двух последних десятилетий [Benden C. et al., 2014].

Учитывая глобальный дефицит донорских органов, с целью обеспечения оптимальных результатов выполняемых трансплантаций на первый план в порядке распределения сердечных трансплантатов выходит взвешенная и обоснованная оценка реципиент-зависимых факторов риска, что позволяет обеспечить наиболее оптимальное использование крайне ограниченного и ценного донорского ресурса.

Общемировая тенденция к расширению листов ожидания очевидна [Yusen R.D. et al., 2015], вследствие чего в качестве моста к ТС все более широкое распространение получает использование имплантируемых систем вспомогательного кровообращения [McIlvennan C.K. et al., 2014].

Вместе с тем увеличивается количество пациентов, которым до ТС или до постановки имплантируемых систем механической циркуляторной поддержки (МЦП) проводилось кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения (ИК) [Mishra Y.K. et al., 2008; Biancariga F. et al., 2012]. Абсолютное большинство кардиохирургических операций (аортокоронарное шунтирование (АКШ), протезирование или пластика клапанов, имплантация систем МЦП в качестве моста к ТС) требуют выполнения продольной срединной стернотомии в качестве оперативного доступа.

По данным Регистра Международного общества по трансплантации сердца и легких (ISHLT) за 2015 год, число пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, которым была выполнена ТС, увеличилось с 40% за период 2004–2008 гг. до 49,6% за период 2009–2015 гг. [Yusen R.D. et al., 2015].

В медицинской литературе продолжают дискуссии относительно влияния предшествующих выполнению ТС открытых кардиохирургических вмешательств на частоту развития осложнений и смертность после трансплантации сердца [Ott G.Y. et al., 1994; Uthoff K. et al., 1997; Nabuhiro Handa et al., 1998; Kansara P. et al., 2014].

В России ТС у реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце, начала выполняться с 2010 года. К этому времени был накоплен значительный хирургический опыт выполнения первичных ТС, отработаны различные аспекты анестезиологического и реанимационного пособия, стратегии иммуносупрессивной терапии, послеоперационного ведения и мониторинга реципиентов сердца [Готье С.В. и соавт., 2015].

К 2015 году опыт выполнения ТС у реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце, в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова) составил 29 операций. За период с 2010 года рост трансплантационной активности в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова приобрел взрывной характер. Количество ежегодно выполняемых ТС в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова вывело его в группу лидеров по данному показателю среди ведущих мировых трансплантационных центров. Общее количество выполненных ТС к середине 2016 г. превысило 650. В лист ожидания трансплантации сердца ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова все чаще стали попадать потенциальные реципиенты, ранее подвергшиеся выполнению различных операций на открытом сердце. Данный факт обусловил своевременность и актуальность проведения сравнительного анализа результатов ТС у ранее оперированных на открытом сердце реципиентов в сопоставлении с группой первичных, ранее не оперированных реципиентов.

Цель исследования

Определить пути оптимизации результатов трансплантации сердца у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, и идентифицировать факторы, потенциально влияющие на течение операционного процесса.

Задачи исследования

1. Оценить возможность и эффективность выполнения трансплантации сердца пациентам, ранее оперированным на открытом сердце; провести сравнительный анализ ближайших и годичных результатов трансплантации сердца в группах пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, и ранее не оперированных реципиентов.

2. Провести сравнительный ретроспективный анализ предтрансплантационных факторов, потенциально влияющих на результаты трансплантации сердца, в группах пациентов, ранее оперированных на открытом сердце и ранее не оперированных.
3. Выполнить сравнительный ретроспективный анализ интра- и послеоперационных факторов, осложняющих течение трансплантации сердца, в группах пациентов, ранее оперированных на открытом сердце и ранее не оперированных.
4. На основании проведенных исследований определить возможные меры оптимизации результатов трансплантации сердца у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце.

Научная новизна исследования

Впервые обобщен и проанализирован уникальный клинический опыт выполнения ТС у ранее оперированных на собственном сердце реципиентов. Доказана ее высокая эффективность и безопасность.

Впервые выполнен сравнительный анализ предоперационных, интраоперационных и послеоперационных факторов (более 30 показателей), потенциально влияющих на течение периоперационного и госпитально-го периодов после ТС у ранее оперированных на открытом сердце реципиентов. На основе проведенного анализа предложены пути оптимизации результатов ТС у реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце.

Новыми являются данные о ранней и отдаленной выживаемости реципиентов после ТС, ранее оперированных на открытом сердце. Впервые установлено, что ранее выполненные оперативные вмешательства не влияют на 30-дневную и годовую выживаемость после ТС.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенных исследований позволят оптимизировать хирургическую тактику ведения пациентов с учетом исходной патологии, характера выполненных ранее оперативных вмешательств, использования систем вспомогательного кровообращения в периоперационном периоде. Разработанные рекомендации позволяют снизить раннюю и отдаленную летальность среди реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце. Полученные результаты и выводы могут найти практическое применение в работе кардиохирургических и трансплантологических центров РФ.

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение трансплантации сердца у реципиентов, ранее оперированных в условиях искусственного кровообращения, не сопряжено с ухудшением показателей 30-дневной и годичной выживаемости в сравнении с реципиентами, ранее не оперированными на открытом сердце.
2. Выполнение ТС у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, сопровождается достоверно большей длительностью операции, увеличением времени ишемии трансплантата и продолжительности искусственного кровообращения, объемом кровопотери и кровезамещения.
3. Объем кровопотери (≥ 1500 мл) при выполнении трансплантации сердца у пациентов после ранее выполненных кардиохирургических вмешательств сопряжен с высокой частотой развития полиорганной недостаточности.
4. Первичная дисфункция пересаженного сердца оказывает достоверно большее негативное влияние на 30-дневную выживаемость в группе ранее оперированных пациентов по сравнению с группой ранее не оперированных пациентов.
5. Трансплантация сердца, выполненная у пациентов в сроки не более 5,5 года с момента первичного вмешательства на открытом сердце, сопровождается меньшей летальностью по сравнению с пациентами, оперированными в более поздние сроки.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику трансплантации сердца в кардиохирургических отделениях № 1, № 2, № 3 ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, в лечебную работу кардиохирургических отделений ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, в учебный процесс для студентов 6-го курса на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе 100 ортотопических ТС, выполненных в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, за период с января 2012 года по июнь 2016 года. Пациентов набирали методом случайной выборки. Среди оперированных пациентов было 90 мужчин и 10 женщин в возрасте от 22 до 68 (48 ± 12) лет. У 55 реципиентов (46 мужчин и 9 женщин, от 22 до 68 лет, 42 ± 11) причиной сердечной недостаточности до ТС была кардио-

миопатия различного генеза (КМП), у 45 (44 мужчины и 1 женщина, от 32 до 67 лет, 55 ± 8) – ишемическая болезнь сердца (ИБС).

У 32 реципиентов (27 мужчин и 5 женщин, от 22 до 67 лет, 49 ± 12) до ТС было проведено одно из нижеследующих кардиохирургических вмешательств на открытом сердце: реконструктивные операции на сердце в условиях ИК ($n = 13$, 41%); реваскуляризация миокарда в условиях ИК, в том числе в сочетании с резекцией хронической аневризмы левого желудочка ($n = 12$, 37%); имплантация отечественных (АВК-Н, Россия) и зарубежных (HeartWare, Австралия; Incor, Германия) механических систем вспомогательного кровообращения трансторакальным доступом в условиях искусственного кровообращения ($n = 7$, 22%). Медиана продолжительности времени между первичным кардиохирургическим вмешательством и ТС составила 2129,5 [506; 3870,75] сут.

Среди 100 потенциальных реципиентов сердечная недостаточность II функционального класса была у 8 (8%) пациентов, у 55 (55%) – III ФК, у 37 (37%) – IV ФК. В соответствии с алгоритмом UNOS (United Network for Organ Sharing) неотложность выполнения ТС соответствовала статусу 1А у 21 (21%) реципиента, статусу 1Б – у 19 (19%) и статусу 2 – у 60 (60%) пациентов. Реципиенты, которым ранее в качестве первичного оперативного вмешательства была выполнена ТС и перенесшие в последующем ретрансплантацию, не были включены в исследование.

В рамках предоперационного обследования всем пациентам выполняли общеклинические и инструментальные исследования по стандартному протоколу исследования кардиохирургических пациентов. ТС проводили по одной из общепринятых хирургических методик: биатриальной или бикавальной. В группе пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, рестернотомия выполнялась по стандартной методике с удалением проволочных лигатур и использованием сагиттальной осциллирующей пилы с последовательным рассечением задней пластины грудины прямыми ножницами. После стернотомии выполняли ограниченный кардиолиз восходящей части аорты и правого предсердия для возможности экстренного подключения аппарата ИК. Далее частично выделяли из спаек переднюю поверхность правого желудочка, верхнюю и нижнюю полые вены, верхнюю правую легочную вену. Кардиолиз осуществляли с помощью электрохирургических инструментов, что позволило минимизировать кровопотерю и хирургическую травму на данном этапе. Непременным образом перед началом выполнения стернотомии обрабатывали область бедренных треугольников с целью быстрого доступа к бедренным сосудам и экстренного начала ИК. Подключение аппарата ИК осуществлялось по схеме «аорта – полые вены». При проведении повторных вмешательств использовалась система для возврата аутологичной крови Cell Saver (Medtronic, США), которая позволяла снизить объем перелитой

донорской крови и избежать ряда связанных с этим осложнений послеоперационного периода.

Результаты исследования

Для прогнозирования возможности выполнения ТС после ранее выполненных операций в условиях ИК был проведен сравнительный анализ факторов, имеющих потенциальное влияние на исход вмешательства и реализующихся в пред-, интра- и раннем послеоперационном периоде, в группах первичных, ранее не оперированных реципиентов (группа сравнения, $n = 68$), и ранее оперированных на открытом сердце пациентов ($n = 32$). Были проанализированы следующие факторы, объединенные в три группы:

- **предтрансплантационные факторы:** возраст, пол, вес, предтрансплантационный диагноз, выраженность недостаточности кровообращения, статус по UNOS, показатели Эхо-КГ и сердечный выброс, использование различных систем механической циркуляторной поддержки перед ТС;
- **интратрансплантационные факторы:** методика трансплантации сердца, продолжительность операции, продолжительность ИК, время ишемии трансплантата, интраоперационная кровопотеря, количество используемых компонентов крови, интраоперационная смертность;
- **посттрансплантационные факторы:** первичная недостаточность функции трансплантата, имплантация системы экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) после ТС, рестернотомия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) более 48 часов, использование заместительной почечной терапии до 1 месяца, полиорганная недостаточность, пневмония, сепсис, раневая инфекция, наличие эпизодов острого клеточного отторжения, наличие эпизодов гуморального отторжения, время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), общее время нахождения в стационаре, госпитальная летальность, кумулятивная 30-дневная выживаемость, кумулятивная годовичная выживаемость. Суммарно анализ был выполнен по 31 фактору.

Оценка предтрансплантационных факторов, потенциально влияющих на результаты трансплантации сердца, в группах пациентов, ранее оперированных на открытом сердце и ранее не оперированных

При сравнительном анализе предтрансплантационного статуса у пациентов, оперированных ранее и не оперированных до ТС, не было выявлено достоверного различия между группами по возрастным и антро-

пометрическим данным: возрасту ($p = 0,55$), весу ($p = 0,84$) и половым признакам ($p = 0,17$) и исходной патологии ($p = 0,87$). Подавляющее большинство реципиентов в исследуемых группах соответствовали III или IV классу по NYHA (New York heart association functional classification), и как следствие этого, нуждались в проведении инотропной и/или механической поддержки. В группе пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, 12 (37,5%) находились в клинически стабильном состоянии до момента ТС, получая подобранную пероральную медикаментозную терапию. В группе пациентов, ранее не оперированных до ТС, таковых было существенно больше – 48 (70,6%). Оценивая функциональный статус пациентов до ТС, мы придерживались критериев оценки срочности по UNOS (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение пациентов по неотложности выполнения ТС
в соответствии с алгоритмом UNOS**

Характеристика	Группа реципиентов, ранее не оперированных на открытом сердце (n = 68)	Группа реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце (n = 32)	p
UNOS 1A	10 (14,7%)	11 (34,4%)	
UNOS 1Б	10 (14,7%)	9 (28,1%)	
UNOS 2	48 (70,6%)	12 (37,5%)	
UNOS (1A,1Б)/2	20 (29,4%)/48 (70,6%)	20 (62,5%)/12 (37,5%)	0,007

Наибольшее количество реципиентов, нуждающихся в применении механической поддержки кровообращения, а также в применении комбинации внутривенных инотропных препаратов, оказалось в группе ранее оперированных в условиях ИК пациентов (1А,1Б/2, 20/48 и 20/12 в группах ранее не оперированных и оперированных до ТС соответственно, $p = 0,007$).

Наличие более тяжелого статуса UNOS у реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце, в 43,7% случаев в предтрансплантационном периоде в качестве моста к ТС потребовало применения временной (вено-артериальная ЭКМО) или продолжительной (имплантируемые осевые системы левожелудочкового обхода-LVAD) механической поддержки кровообращения, что более чем в 3 раза превышало аналогичный показатель в первичной группе пациентов ($p = 0,003$) (табл. 2).

Полученные результаты подтверждают исходно более высокую тяжесть состояния реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце, обусловленную течением основного заболевания, а также применением вспомогательной механической или инотропной поддержки более чем в

Таблица 2

Сравнительный анализ применения вспомогательного кровообращения в качестве моста к ТС у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце и не оперированных до ТС

Характеристика	Группа реципиентов, ранее не оперированных на открытом сердце (n = 68)	Группа реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце (n = 32)
Общее количество пациентов с ВК в качестве моста к ТС, n (%)	10 (14,7%)	14 (43,7%)*
Среди них:		
ВА ЭКМО	10 (14,7%)	7 (21,9%)
«Incor»	—	1 (3,1%)
«HeartMate»	—	1 (3,1%)
«ABK-H»	—	5 (15,6%)

Примечание. * – $p = 0,003$ в сравнении с пациентами, ранее не оперированными. ВК – вспомогательное кровообращение.

60% случаев. Использование механической поддержки кровообращения позволяло добиться стабилизации состояния пациентов на этапе предтрансплантационной подготовки, в то же время усложняло хирургические манипуляции и оказывало влияние на интраоперационные факторы риска при выполнении ТС после предшествующего кардиохирургического вмешательства, однако при этом не являлось фактором, приводящим к росту послеоперационной летальности.

Анализ интраоперационных факторов, осложняющих результаты трансплантации сердца, в группах пациентов, ранее оперированных на открытом сердце и ранее не оперированных

При анализе хирургического подхода к выполнению операции не выявлено различий между выполнением ТС по бикавальной или биатриальной методике у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, и пациентов первичной группы (20/12 и 20/48 соответственно, $p = 0,87$).

Анализ интраоперационных данных показал, что в группе пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, наблюдались статистически достоверные различия по всем показателям, приведенным в табл. 3, что вполне может быть объяснимо сложностью хирургического доступа при повторном вмешательстве.

Величина интраоперационной кровопотери в группе ранее оперированных до ТС реципиентов была в 2 раза больше ($p < 0,001$) (рис. 1) по сравнению с контрольной, не оперированной группой, что потребовало

увеличения объема трансфузионной терапии, направленной на восполнение объема циркулирующей крови, включая применение эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы ($p < 0,001$).

Таблица 3

Сравнительный анализ интраоперационных показателей у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце и не оперированных до ТС

Характеристика	Группа реципиентов, ранее не оперированных на открытом сердце (n = 68)	Группа реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце (n = 32)	p
Продолжительность операции, мин	236 [208,5; 287,5]	326 [262,5; 390]	$<0,001$
Продолжительность искусственного кровообращения, мин	106,5 [87,5; 138]	138,5 [104; 193]	$0,001$
Время ишемии трансплантата, мин	143,5 [124; 173]	176,5 [145,5; 226,5]	$0,01$
Интраоперационная кровопотеря, мл	800 [600; 1200]	1500 [1000; 3500]	$<0,001$
Плазма, мл	1130 [815; 1685]	1735 [1200; 2745]	$<0,001$
Эритроцитарная масса, мл	$397,35 \pm 880,77$	$898,59 \pm 902,84$	$<0,001$

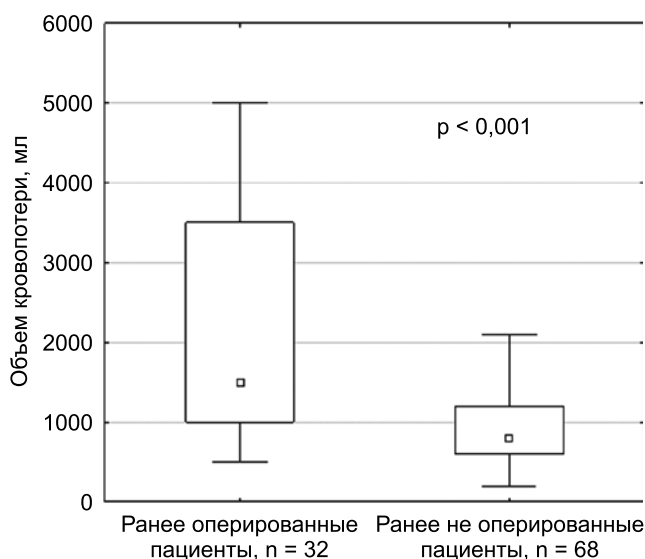


Рис. 1. Сравнительный анализ объема кровопотери у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце и не оперированных до ТС

Несмотря на наличие вышеперечисленных значимых факторов риска, не было выявлено достоверных различий в показателях интраоперационной смертности ($p = 0,1$) между группами сравнения: так, среди 32 пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, в связи с развитием кровотечения во время операции ТС умерло 2 пациента (6,25%), среди 68 пациентов, ранее не оперированных, интраоперационная летальность отсутствовала (0%) (табл. 4).

Таблица 4

**Сравнительный анализ интраоперационной смертности
в группах ранее оперированных и не оперированных
на открытом сердце реципиентов**

Характеристика	Группа реципиентов, ранее не оперированных на открытом сердце (n = 68)	Группа реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце (n = 32)	p
Интраоперационная смертность, n	0 (0%)	2 (6,25%)	0,1

При оценке зависимости частоты развития полиорганной недостаточности от объема интраоперационной кровопотери в группе ранее оперированных пациентов на открытом сердце было получено пограничное значение, соответствующее 1500 мл, при превышении которого полиорганная недостаточность развивалась чаще ($p = 0,03$) (рис. 2).

Данный факт, по-видимому, был связан с тем, что пациенты с ранее выполненными вмешательствами имели исходно более тяжелый гемодинамический статус, что требовало применения вспомогательного кровообращения и являлось предпосылкой развития коагулопатии, и как следствие этого – повышения интраоперационной потребности в применении компонентов крови и развития в ряде случаев полиорганной недостаточности.

Достоверных различий в частоте развития полиорганной недостаточности в зависимости от объема кровопотери в группе ранее не оперированных на открытом сердце получено не было ($p = 0,075$).

Длительное ИК может запускать механизмы контактной активации системного воспаления и гемостаза, приводя к выраженной коагулопатии и массивным кровотечениям в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах после ТС. Как следствие этого, в группе ранее оперированных на открытом сердце пациентов существенно увеличивается объем трансфузии компонентов крови.

Результаты вышеописанного раздела исследования демонстрируют, что в группе ранее оперированных на открытом сердце реципиентов

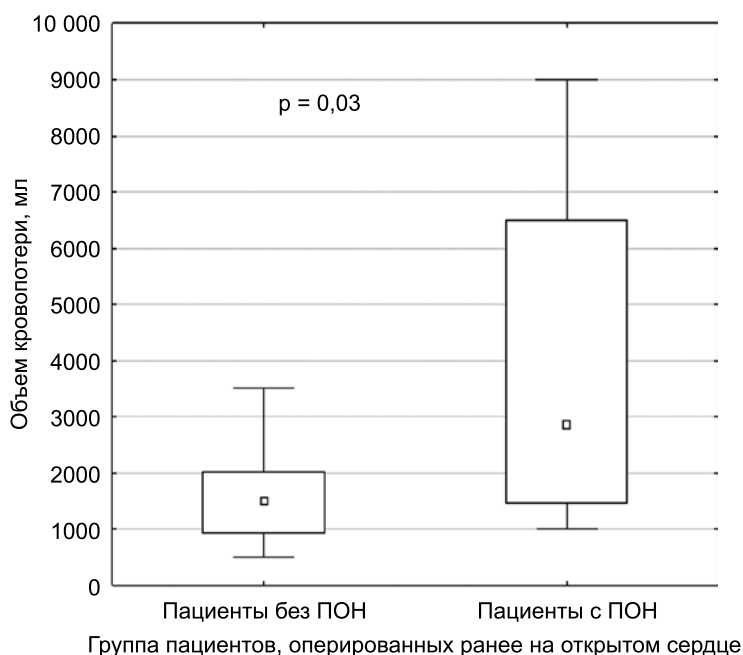


Рис. 2. Сравнительный анализ зависимости частоты развития полиорганной недостаточности от объема кровопотери у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце

достоверно увеличивается время операции, искусственного кровообращения и ишемии трансплантата, что обусловлено необходимостью кардиолиза вследствие наличия спаечных структур в перикарде и переднем средостении, изменением соотношения анатомических структур средостения. С целью сокращения времени ишемии трансплантата и времени ИК в группе ранее оперированных на открытом сердце реципиентов этап кардиолиза начинали одновременно с этапом эксплантации донорского сердца. За счет сокращения времени ишемии трансплантата мы пытались снизить риски развития первичной дисфункции трансплантата, обусловленной развитием ишемического/реперфузионного повреждения.

Послеоперационные факторы, потенциально влияющие на результаты трансплантации сердца, в группах пациентов, ранее оперированных на открытом сердце и ранее не оперированных

Несмотря на достоверно более длительное время ишемии донорского сердца, более продолжительное время ИК, а также больший объем интраоперационной кровопотери в группе реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце, в раннем послеоперационном периоде не выявлено

достоверных различий ($p = 0,88$) в частоте развития первичной недостаточности функции трансплантата в исследуемых группах (табл. 5).

Таблица 5

**Сравнительный анализ ранних послеоперационных показателей
в группе ранее оперированных на открытом сердце
и не оперированных до ТС реципиентов**

Фактор	Группа реципиентов, ранее не оперированных на открытом сердце (n = 68)	Группа реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце (n = 32)	p
Первичная недостаточность функции трансплантата, n	14 (20,59%)	7 (21,88%)	0,54
ЭКМО после ТС, n	10 (14,71%)	5 (15,63%)	0,56
Рестернотомия, n	12 (17,65%)	3 (9,38%)	0,37
ИВЛ более 48 часов, n	7 (10,29%)	4 (12,5%)	0,75
Использование заместительной почечной терапии в течение 1-го месяца после ТС, n	29 (42,65%)	19 (59,38%)	0,12
Пневмония, n	1 (1,47%)	0 (0%)	0,32
Сепсис, n	1 (1,47%)	1 (3,13%)	0,63
Полиорганная (острая почечная, печеночная, дыхательная) недостаточность, n	7 (10,29%)	8 (25%)	0,09
Раневая инфекция, n	1 (1,47%)	2 (6,25%)	0,3
Время нахождения в реанимации, сут	6 [4; 8]	8 [4,5; 11]	0,23
Острое клеточное отторжение, n	26 (38,24%)	8 (25%)	0,06
Острое гуморальное отторжение, n	2 (2,94%)	2 (6,25%)	0,46
Общее время пребывания в стационаре, сут	23 [20,5; 35]	34 [23; 49]	0,02
Госпитальная смертность, n	6 (8,82%)	5 (15,63%)	0,32
30-дневная выживаемость, n	63 (92,65%)	27 (84,38%)	0,26
1-годовая выживаемость, n	62 (91,18%)	25 (78,13%)	0,11

В частности, в группе из 32 ранее оперированных на открытом сердце реципиентов первичная дисфункция трансплантата наблюдалась у 7 (21,9%) пациентов; в группе 68 ранее не оперированных реципиентов – у 14 (20,6%) пациентов. В ряде случаев в интра- и послеоперационном периоде в связи с развитием первичной недостаточности функции трансплантата потребовалось применение бивентрикулярного обхода желудочков сердца, дополненного экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО). Однако достоверной разницы в частоте применения механических систем вспомогательного кровообращения (ЭКМО) между группами пациентов также получено не было ($p = 0,56$). Несмотря на высокие риски развития кровотечения при выполнении ТС, а также наличие достоверно большего объема интраоперационной кровопотери в группе реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце, не было получено достоверной разницы в частоте проведения рестернотомии в раннем послеоперационном периоде в сравниваемых группах (12 (17,65%) против 3 (9,38%) в группах ранее не оперированных и оперированных до ТС соответственно, $p = 0,24$).

Отмечено, что наличие предтрансплантационной вспомогательной механической поддержки кровообращения, а также значимые проявления нарушений насосной функции сердечного трансплантата, требующие применения высоких доз инотропной/вазопрессорной терапии и/или посттрансплантационной механической поддержки кровообращения, являются ведущими факторами, определяющими необходимость проведения продленной ИВЛ у реципиентов с целью стабилизации их клинического состояния после ТС. Однако при анализе раннего посттрансплантационного периода в группе ранее оперированных на открытом сердце реципиентов продленная послеоперационная ИВЛ более 48 часов проводилась у 12,5% пациентов, при этом не было выявлено достоверного различия по сравнению с группой контроля ($p = 0,75$). В процессе анализа были выявлены достоверные различия в длительности пребывания пациентов в стационаре после проведения оперативного лечения. В частности, медиана в группе ранее не оперированных пациентов составила 23 [20,5; 35] дня, а в группе пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, – 34 [23; 49] дня ($p = 0,02$). При этом нами не было выявлено существенных осложнений посттрансплантационного периода.

Такие результаты, по-видимому, обусловлены большей коморбидностью у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, что способствовало пролонгации реабилитационного периода в условиях стационара и не приводило к росту числа серьезных осложнений, а также не влияло на выживаемость.

Вне зависимости от исходной тяжести пациентов, а также наличия факторов, осложняющих течение операции и раннего посттрансплантационного периода (повышенная кровопотеря, длительное время операции и

ишемии трансплантата, высокая потребность в применении компонентов крови и др.), 30-дневная выживаемость пациентов в обеих группах не различалась ($p = 0,18$).

Среди всех описанных нами факторов, осложняющих течение ТС, у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, наиболее значимым оказалось развитие дисфункции трансплантата в ранние сроки. Первичная дисфункция пересаженного сердца достоверно ухудшала месячную выживаемость пациентов в группе ранее оперированных пациентов (рис. 3), при этом никак не влияя на эти же показатели у ранее не оперированных пациентов.

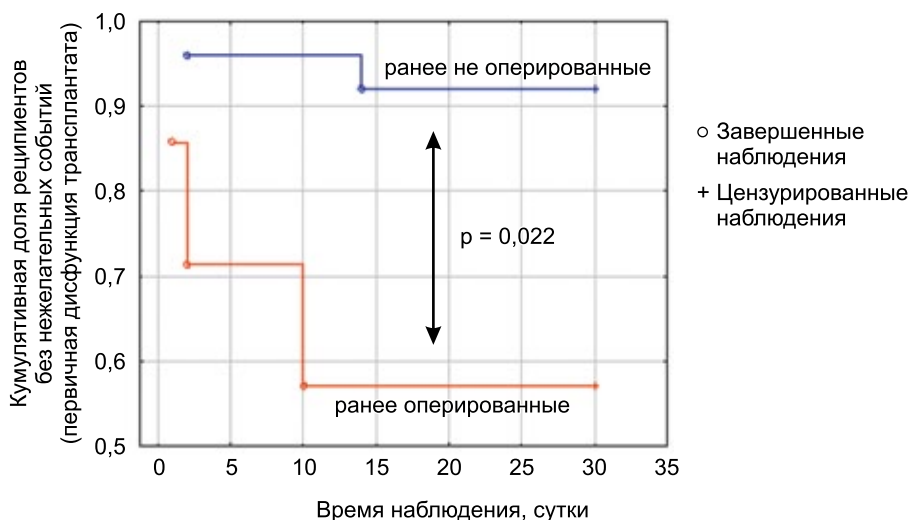


Рис. 3. 30-дневная кумулятивная пропорциональная выживаемость в группах пациентов, перенесших ТС с предшествующими оперативными вмешательствами с развившейся первичной дисфункцией трансплантата и без нее

Результаты исследований, представленных в настоящей главе, показали, что трансплантация сердца у пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, сопровождается достоверным увеличением длительности операции, времени искусственного кровообращения и продолжительности ишемии трансплантата. Объем кровопотери и кровезамещения возрастает почти в 2 раза. Ранняя (30-дневная) и годовичная выживаемость не отличается в группах пациентов, ранее оперированных и не оперированных до ТС. Первичная дисфункция трансплантированного сердца достоверно ухудшала 30-дневную выживаемость пациентов в группе ранее оперированных пациентов и не влияла на выживаемость у пациентов, ранее не оперированных.

Пути оптимизации результатов трансплантации сердца у реципиентов, ранее оперированных на открытом сердце

На основании полученных в нашем исследовании результатов и значительного клинического опыта выполнения ТС после открытых кардиохирургических операций в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова можно сформулировать следующие пути оптимизации результатов ТС у ранее оперированных на открытом сердце реципиентов:

- использование сердечных трансплантатов от оптимальных доноров;
- оптимизация интратрансплантационной логистики с учетом дополнительных затрат времени на повторную стернотомию и кардиолиз;
- использование системы для возврата аутологичной крови Cell Saver, позволяющей сократить объем переливания донорской эритроцитарной массы;
- с целью минимизации времени ишемии и профилактики хирургических осложнений (кровотечение) следует использовать наиболее подходящую в данных анатомических условиях тактику;
- с целью профилактики инфекционных осложнений следует использовать щадящую хирургическую технику, позволяющую оставлять наименьшее количество некротизированной ткани в ране;
- для уменьшения риска развития неконтролируемого интраоперационного кровотечения в группе пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, рекомендуется после постановки пациента в лист ожидания выполнять конверсию антикоагулянтной терапии от варфарина и/или антиагрегантов к применению нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов.

Выводы

1. Трансплантация сердца является эффективным методом лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, ранее оперированных на открытом сердце; ближайшие результаты у ранее оперированных и ранее не оперированных на открытом сердце пациентов достоверно не различались: 30-дневная выживаемость составила 84,38 и 92,65% соответственно ($p = 0,26$); годовичная выживаемость – 78,13 и 91,18% соответственно ($p = 0,11$).
2. Пациенты, ранее оперированные на открытом сердце, не отличались по возрасту, полу, исходной патологии от ранее не оперированных пациентов; находились в более тяжелом состоянии (UNOS 1A, 1B/2: 62,5/37,5% и 29,4/70,6% соответственно, $p = 0,007$) и чаще требовали применения вспомогательного кровообращения (43,7 и 14,7% соответственно, $p = 0,003$). Трансплантация сердца, выполненная

- спустя 5,5 и менее лет после первичного вмешательства на открытом сердце, сопровождается меньшей летальностью ($p = 0,02$) по сравнению с пациентами, оперированными в более поздние сроки.
3. У пациентов, ранее оперированных на открытом сердце, по сравнению с ранее не оперированными выявлены интраоперационные факторы, осложняющие выполнение трансплантации сердца: большая длительность операции ($p < 0,001$), продолжительность искусственного кровообращения ($p = 0,001$), время ишемии трансплантата ($p = 0,01$), более значительные объемы кровопотери ($p < 0,001$) и кровезамещения ($p < 0,001$). Объем кровопотери, превышающий 1500 мл, при выполнении трансплантации сердца у пациентов после ранее выполненных кардиохирургических вмешательств сопряжен с высокой частотой развития полиорганной недостаточности ($p = 0,03$). Первичная дисфункция пересаженного сердца оказывает достоверно большее негативное влияние на 30-дневную выживаемость пациентов в группе ранее оперированных ($p = 0,02$) по сравнению с группой ранее не оперированных пациентов ($p = 0,87$).
 4. С целью минимизации времени ишемии и профилактики хирургических осложнений (кровотечений) следует использовать наиболее подходящую в данных анатомических условиях хирургическую тактику. Уменьшение объема кровопотери и кровезамещения, сокращение времени ишемии трансплантата, коррекция дезагрегантной и антикоагулянтной терапии позволяют улучшить результаты трансплантации сердца у пациентов, ранее перенесших кардиохирургические вмешательства.

Практические рекомендации

1. Пациентам, ранее перенесшим операции на открытом сердце, рекомендовано использование донорских сердец с минимальным прогнозируемым временем ишемии.
2. Для пациентов, перенесших ранее кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения, рекомендовано по возможности не использовать сердечные трансплантаты от доноров с расширенными критериями.
3. При трансплантации сердца, связанной с повторной стернотомией, необходимо синхронизировать время доставки донорского органа, что позволит уменьшить время ишемии сердечного трансплантата.
4. С учетом выполнения повторного вмешательства на грудной клетке пациентам, ранее оперированным на открытом сердце, рекомендовано обеспечение готовности к выполнению экстренной периферической бедренной канюляции в связи с более высоким риском осложнений.

5. При постановке в urgentный лист ожидания пациентов, ранее оперированных в условиях искусственного кровообращения, рекомендована замена приема пероральной антикоагулянтной и/или дезагрегантной терапии на парентеральное введение гепарина либо его низкомолекулярных фракций.
6. Уменьшение объема кровопотери и кровезамещения позволяет добиться снижения частоты развития тяжелых осложнений (полиорганная недостаточность) в послеоперационном периоде.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Казаков Э.Н., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Гольц А.М., Халилулин Т.А., Кормер А.Я., Габриэлян Н.И., Абрамова Н.Н., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Голубицкий В.В., Закирьянов А.Р. Раневые инфекционные осложнения после трансплантации сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. XIV. – С. 183.
2. Готье С.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Акопов Г.А., Халилулин Т.А., Гольц А.М., Закирьянов А.Р. и др. Опыт трансплантации сердца в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России с 2006-го по 2014 г. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – С. 148–149.
3. Готье С.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Кормер А.Я., Акопов Г.А., Халилулин Т.А., Гольц А.М., Закирьянов А.Р. и др. АВ0-несовместимая трансплантация сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – С. 150.
4. Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Халилулин Т.А., Кормер А.Я., Гольц А.М., Закирьянов А.Р. и др. Клинический опыт выполнения ретрансплантации сердца в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – С. 151–152.
5. Саитгареев Р.Ш., Честухин В.В., Миронков Б.Л., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Халилулин Т.А., Кормер А.Я., Голубицкий В.В., Акопов Г.А., Захаревич Н.Ю., Гольц А.М., Закирьянов А.Р. и др. Трансмиссионный атеросклероз коронарных артерий пересаженного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – С. 162.
6. Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Захаревич В.М., Халилулин Т.А., Акопов Г.А., Гольц А.М., Закирьянов А.Р. и др. Пневмонии после трансплантации сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – С. 291.
7. Миронков Б.Л., Честухин В.В., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Акопов Г.А., Халилулин Т.А., Гольц А.М., Закирьянов А.Р. и др. Трансмиссив-

- ный атеросклероз коронарных артерий трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 3. – С. 31–38.
8. Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Гольц А.М., Халилулин Т.А., Закирьянов А.Р. и др. Хирургические аспекты реваскуляризации миокарда при диффузном поражении коронарных артерий. Сердечно-сосудистые заболевания // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2015. – Т. 16. – № 6. – С. 76.
 9. Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Шумаков Д.В., Закирьянов А.Р. и др. Опыт трансплантации сердца после ранее выполненных открытых операций на сердце в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова Минздрава РФ // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2015. – Т. 16. – № 6. – С. 150.
 10. Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Акопов Г.А., Захаревич В.М., Шумаков Д.В., Закирьянов А.Р. и др. Трансплантация сердца после ранее выполненных операций в условиях искусственного кровообращения // *VI Международный конгресс «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» (9–11 июня 2016 г.): тезисы докладов*. – 2016. – С. 53–54.
 11. Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Закирьянов А.Р. Трансплантация сердца у реципиентов после ранее выполненных кардиохирургических вмешательств // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – № 3. – С. 116–128.

Список сокращений

АКШ	– аортокоронарное шунтирование
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– искусственное кровообращение
КМП	– кардиомиопатия
МЦП	– механическая циркуляторная поддержка
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ТС	– трансплантация сердца
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФК	– функциональный класс
ЭКГ	– электрокардиографическое исследование
ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
Эхо-КГ	– эхокардиографическое исследование
ISHLT	– The International Society for Heart and Lung Transplantation
NYHA	– New York heart association functional classification
UNOS	– United Network for Organ Sharing

ЗНАЧЕНИЕ АНТИ-HLA АНТИТЕЛ В ДИАГНОСТИКЕ ПОЗДНЕГО ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Иванова Е.К., Столяревич Е.С.

Трансплантация почки является методом выбора при лечении пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) [Бикбов Б.Т., 2011; Томилина Н.А., 2009]. Однако успех этой операции ограничивается во многих случаях формированием дисфункции трансплантированной почки с исходом в терминальную ХПН. Среди причин дисфункции как в ранние, так и в поздние сроки после аллотрансплантации почки (АТП) основное место занимает отторжение с активацией гуморального звена иммунного ответа [Gaston R.S., 2010; Gourishankar S., 2010].

Традиционно диагноз антителоопосредованного или гуморального отторжения ставится при выявлении донорспецифических антител (ДСА) и характерной морфологической картины микроциркуляторного воспаления в сочетании с экспрессией C4d-фрагмента комплемента на перитубулярных капиллярах (ПТК).

Известно, что ДСА могут появляться в любой период времени после трансплантации и наблюдаются у 20–30% реципиентов почечного трансплантата, приводя к развитию целого комплекса различных вариантов антителоопосредованного отторжения трансплантата – от минимальных субклинических его форм до хронической трансплантационной гломерулопатии (ХТГ), характеризующейся резистентностью к терапии и неблагоприятным прогнозом.

Экспрессия C4d-фрагмента комплемента на ПТК при иммунофлюоресцентом исследовании является маркером антителоопосредованного повреждения клеток эндотелия. Однако его отсутствие не исключает участия антител (АТ) в патогенезе ХТГ, то есть экспрессия C4d является специфичным, но недостаточно чувствительным методом диагностики гуморального отторжения.

Обсуждается вопрос о диагностической роли и прогностической значимости анти-HLA АТ как наиболее раннего проявления антителоопосредованного отторжения. Наиболее доступен в клинической практике метод скринингового определения анти-HLA АТ. Однако этот метод об-

ладает недостаточной чувствительностью, так как не выявляет не-анти-HLA АТ. С другой стороны, скрининговое определение анти-HLA АТ является недостаточно специфичным, так как помимо ДСА включает и не донорспецифические АТ. Помимо этого, даже АТ с доказанной донорспецифичностью могут не обладать комплементсвязывающей способностью, и соответственно, не оказывать повреждающего действия на трансплантат. Тем не менее, будучи дополненным морфологическими и иммуногистохимическими данными, этот метод может быть успешно применен для диагностики антителоопосредованного отторжения у большинства пациентов.

Цель исследования

Определить клиническое значение скринингового выявления анти-HLA АТ I и II классов различными методами твердофазного анализа в диагностике позднего острого и хронического отторжения трансплантата почки.

Задачи исследования

1. Изучить частоту выявления анти-HLA АТ I и II классов, определяемых методами твердофазного анализа, у пациентов с различными вариантами поздней патологии трансплантированной почки.
2. Изучить связь анти-HLA АТ, выявляемых различными методами твердофазного анализа, с наличием и характером экспрессии C4d-фрагмента комплемента при позднем остром и хроническом отторжении трансплантата почки.
3. Оценить частоту и прогностическое значение вариантов антителоопосредованного отторжения с полным набором диагностических критериев, C4d-негативных форм и случаев без циркулирующих анти-HLA АТ.
4. Провести сравнительный анализ различных твердофазных методов выявления анти-HLA АТ у пациентов после трансплантации почки.
5. Разработать алгоритм диагностики острого и хронического отторжения трансплантата почки в поздние сроки с определением анти-HLA АТ методами твердофазного анализа.

Научная новизна

На основании результатов гистологического исследования биоптатов почечных трансплантатов с определением C4d-фрагмента комплемента и данных твердофазного иммуноферментного и мультитеплексного анализа впервые охарактеризовано самостоятельное значение анти-HLA АТ без определения их донорспецифичности и комплементсвязывающей спо-

способности при диагностике позднего острого и хронического антителоопосредованного отторжения трансплантата почки.

Новыми являются подходы к диагностике позднего острого и хронического антителоопосредованного отторжения трансплантата почки с обязательным определением анти-HLA AT и гистологическим исследованием биоптата почечного трансплантата с оценкой C4d, при которых выделены случаи, не требующие дальнейшего исследования донорспецифичности и комплементсвязывающей способности выявленных анти-HLA AT.

Впервые сформулирован алгоритм обследования и ведения пациентов, направленный на раннее выявление антителоопосредованного отторжения трансплантата почки без обязательного определения ДСА для всех пациентов.

Практическая значимость

Определены специфичность и чувствительность скринингового определения анти-HLA AT различными методами твердофазного анализа для диагностики различных форм позднего антителоопосредованного отторжения.

Оценена частота C4d-негативных форм острого и хронического антителоопосредованного отторжения трансплантата почки, требующих диагностики с использованием более чувствительных методов выявления анти-HLA AT и определением их донорспецифичности.

Сформулирован алгоритм диагностики острого и хронического отторжения трансплантата почки у пациентов в поздние сроки после трансплантации почки с мониторингом анти-HLA AT различными методами твердофазного анализа.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения исследования использованы методы твердофазного иммуноферментного и мультиплексного анализа для определения анти-HLA AT, а также световая микроскопия и иммунофлюоресценция для гистологической оценки биоптатов трансплантата почки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Анти-HLA AT, определяемые различными методами твердофазного анализа, значимо чаще выявляются у пациентов с поздним острым и хроническим антителоопосредованным отторжением. В обеих подгруппах обнаруживается тесная корреляция между выраженностью свечения C4d на ПТК и уровнем анти-HLA AT II класса.

2. При определении анти-HLA АТ мультиплексный анализ на платформе Luminex обладает более высокой чувствительностью, но недостаточной специфичностью в сравнении с методом иммуноферментного анализа (ELISA). Значения анти-HLA АТ I и II классов, определенные двумя методами твердофазного анализа, коррелируют между собой.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в 1-м нефрологическом (отделение нефрологии и патологии трансплантированной почки) и клинко-диагностическом нефрологическом отделениях ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», в хирургическом отделении № 1 (отделение трансплантации печени и почки) ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в отделе трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, в отделении по пересадке почки ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, в учебном процессе на кафедре нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 192 пациента с дисфункцией почечного трансплантата в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст пациентов составил $43,0 \pm 12,4$ года), из них 113 мужчин (59%) и 79 женщин (41%). Медиана срока после АТП на момент выявления дисфункции была 50,3 (12,2; 94,1) мес.

Все пациенты, включенные в исследование, имели дисфункцию трансплантата почки, в связи с которой им была выполнена биопсия трансплантированной почки. Показанием к биопсии являлось появление либо нарастание дисфункции трансплантата, под которой подразумевалось повышение креатинина сыворотки крови выше 0,13 ммоль/л изолированно либо в сочетании с протеинурией.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее клинический осмотр, лабораторные данные с оценкой изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, суточную протеинурию, а также ультразвуковое исследование трансплантированной почки. Обязательным также являлось измерение концентрации базисного иммуносупрессивного препарата.

Функция трансплантата почки оценивалась по уровню креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI. Медиана креатинина сыворотки крови на момент выполнения биопсии трансплантированной почки составила 0,2 (0,16; 0,27) ммоль/л, медиана протеинурии – 0,8 (0,3; 2,4) г/сут. Большинство пациентов были с ХБП 3-й ст. – 92 человека (47,9%) и с ХБП 4-й ст. – 71 человек (37%). Реже встречались пациенты с СКФ менее 15 мл/мин (22 человека, 11,5%) и СКФ более 60 мл/мин (7 человек, 3,6%).

Анти-HLA AT I и II классов исследовались двумя методами: твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и мультиплексный анализ на платформе Luminex. Метод ELISA применялся у 109 пациентов, у 58 пациентов – метод Luminex, у 25 пациентов – оба метода (ELISA и Luminex). Оценка результатов проводилась полуколичественным анализом по уровню плотности образца для ELISA и по уровню средней интенсивности флюоресценции (MFI) для Luminex.

Гистологическое исследование биоптатов трансплантата почки включало в себя световую микроскопию и иммунофлюоресцентное исследование на замороженных срезах. При выполнении световой микроскопии проводились окраски гематоксилином и эозином, ШИК-реакция и окраска трихромом по Массону. При иммунофлюоресцентном исследовании помимо стандартных сывороток (анти-IgG, анти-IgA, анти-IgM, анти-C3) использовались моноклональные FITC-меченные антитела анти-C4d. Заключение гистологического исследования формулировалось согласно классификации Banff-2009.

По результатам биопсии трансплантата почки все пациенты были разделены на 3 группы. 1-ю группу (85 человек) составили пациенты с хроническим отторжением трансплантата (ХОТ), морфологически по большей части представленным хронической трансплантационной гломерулопатией (ХТГ) (80 человек) и реже хронической трансплантационной васкулопатией (5 человек). Ко 2-й группе (39 человек) относились пациенты с кризами отторжения трансплантата с признаками микроциркуляторного воспаления (ОГО – острое гуморальное отторжение). 3-я группа (68 человек) представляла собой группу контроля и была представлена пациентами с иной патологией трансплантата, включая хроническую трансплантационную нефропатию, хроническую нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, гломерулонефрит трансплантата и т. д., а также 23 случая клеточных кризов отторжения без признаков микроциркуляторного воспаления.

Клинико-демографическая характеристика групп представлена в табл. 1. Пациенты выделенных групп не различались по возрасту и уровню креатинина крови ($p > 0,3$ и $p > 0,06$ соответственно). Средний уровень креатинина на момент выполнения биопсии составлял 0,2 (0,16;

0,27) ммоль/л. Уровень протеинурии у пациентов группы ХОТ составил 1,6 (0,5; 3,7) г/сут, что было значимо выше, чем у пациентов с ОГО и группы контроля ($p < 0,001$). У пациентов с ХОТ срок после АТП также был больше, чем в остальных группах, и составил 73,5 (38,8; 129,9) месяца.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп

	ХОТ n = 85	ОГО n = 39	Контроль n = 68	Всего n = 192
Возраст реципиентов (лет)	43,9 ± 12,5	43,4 ± 11,0	41,6 ± 13,0	43,0 ± 12,4
Срок после АТП (мес.)	73,5 (38,8; 129,9)*	43,5 (9,0; 62,2)	29,3 (6,6; 72,0)	50,3 (12,2; 94,1)
Креатинин (ммоль/л)	0,2 (0,16; 0,25)	0,24 (0,17; 0,34)	0,2 (0,15; 0,29)	0,2 (0,16; 0,27)
СКФ (мл/мин)	30 (24; 42)	23 (18; 36)	32 (21; 43)	30 (21; 41)
Протеинурия (г/сут)	1,6 (0,5; 3,7)*	0,4 (0,2; 1,0)	0,4 (0,2; 1,0)	0,8 (0,3; 2,4)

Примечание. * – Статистически значимо больше, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 13.0 (IBM SPSS Inc., США). При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее ± среднее квадратичное отклонение. При сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий качественных признаков применялся точный критерий Фишера и χ^2 -критерий. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. Для сравнения этих переменных использовались критерии Манна–Уитни и Краскела–Уолиса. «Почечную смерть» констатировали при повышении креатинина до 0,8 ммоль/л или с момента начала заместительной почечной терапии. Пациенты, умершие с функционирующим трансплантатом, считались потерянными из наблюдения. Актуаральная выживаемость трансплантата рассчитывалась по Kaplan–Meier. Достоверность различий кривых актуаральной выживаемости определялась с помощью статистических тестов Log rank и Breslow. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анти-HLA АТ практически с одинаковой частотой определялись у пациентов с ХОТ и ОГО (84,7 и 84,6% соответственно) и статистически значимо реже – у 33,8% ($p < 0,001$) – в контрольной группе (рис. 1). Среди выявляемых анти-HLA АТ резко доминировали анти-HLA АТ II класса (табл. 2). Последние определялись с частотой 75,3% (64 человека) в группе ХОТ и 71,8% (28 человек) в группе ОГО, а в контрольной группе – лишь у 26,5% (18 человек), что, тем не менее, составляло большую часть всех выявляемых АТ в этой группе. Таким образом, анти-HLA АТ II класса у пациентов контрольной группы определялись статистически значимо реже ($p < 0,02$), чем в исследуемых группах, тогда как анти-HLA АТ I класса в целом встречались достаточно редко и значимых различий между группами выявить не удалось.

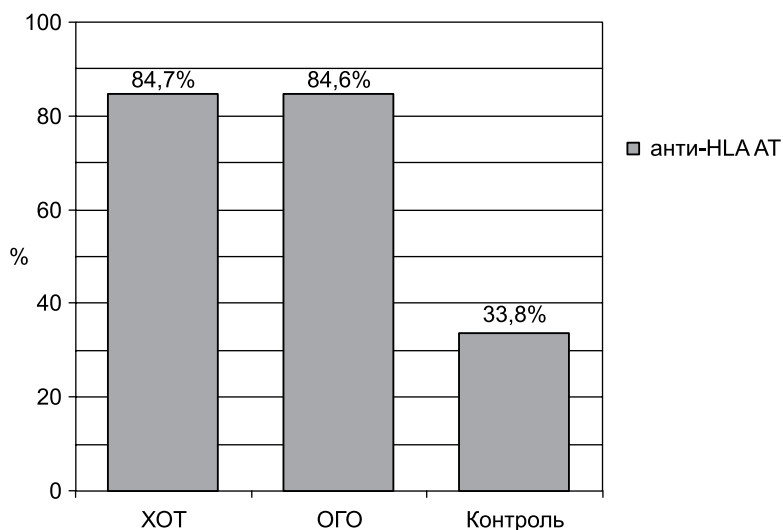


Рис. 1. Частота выявления анти-HLA АТ в группах

Таблица 2

Частота выявления анти-HLA АТ в исследованных группах

	ХОТ n = 85		ОГО n = 39		Контроль n = 68		Всего n = 192	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Анти-HLA АТ отсутствуют	13	15,3*	6	15,4*	45	66,2	64	33,3
Анти-HLA АТ I класс	8	9,4	5	12,8	5	7,3	18	9,4
Анти-HLA АТ II класс	44	51,8*	20	51,3*	11	16,2	75	39,1
Анти-HLA АТ I + II класс	20	23,5	8	20,5	7	10,3	35	18,2

Примечание. * – $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой.

Другим критерием гуморального отторжения, отражающим активацию системы комплемента при взаимодействии АТ с эндотелием, является свечение С4d на ПТК при иммунофлюоресцентном исследовании. Этот критерий также выявлялся чаще в группах ХОТ и ОГО в сравнении с контролем: 65,9 и 84,6% vs 2,9% соответственно, $p < 0,001$ (рис. 2). При этом в большинстве случаев экспрессия С4d носила характер диффузной (56,5% при ХОТ и 76,9% при ОГО), и лишь у 9,4% пациентов (8 человек) с ХОТ и у 7,7% пациентов (3 человека) с ОГО отмечалось фокальное свечение С4d.

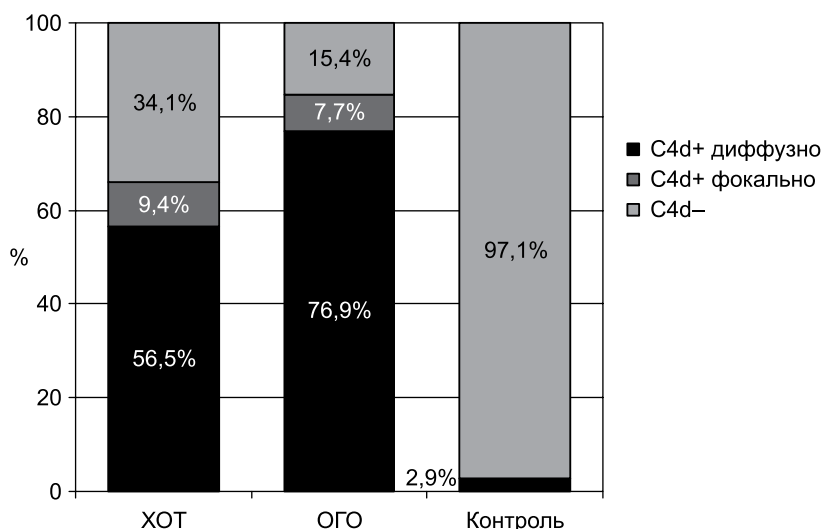


Рис. 2. Экспрессия С4d в группах

Распределение пациентов в зависимости от присутствия каждого из признаков антителопосредованного отторжения в группах представлено на рис. 3. Оба маркера (анти-HLA АТ и экспрессия С4d) определялись у 60% реципиентов (51 человек) в группе ХОТ и у 71,8% (28 человек) в группе ОГО.

В контрольной группе у большинства пациентов не выявлялось ни одного из этих признаков (64,7% случаев, 44 человека). В ряде случаев и у пациентов исследуемых групп морфологическая картина, характерная для антителопосредованного отторжения, не сопровождалась ни свечением С4d, ни выявлением циркулирующих анти-HLA АТ. При ХОТ таких пациентов было 9,4% (8 человек), при ОГО – 2,6% (1 человек).

Таким образом, присутствие всех 3 критериев позволяет надежно диагностировать ОГО и ХОТ даже в условиях применения скринингового метода определения анти-HLA АТ. Точно так же отсутствие всех указанных критериев позволяет исключить диагноз «антителопосредованное

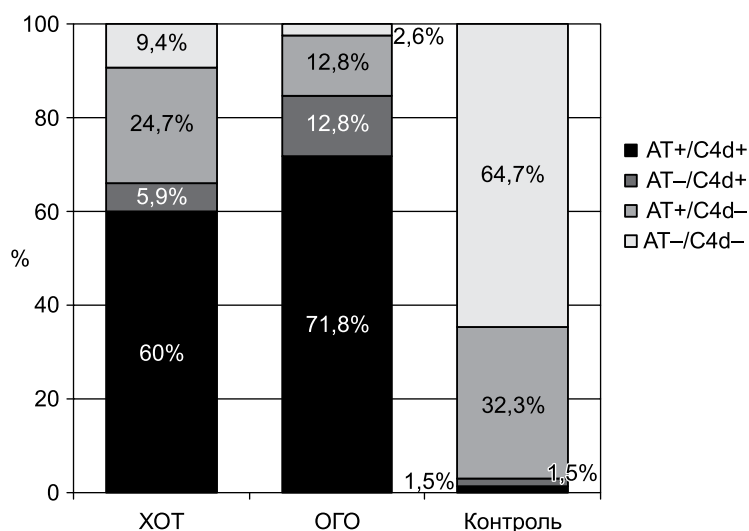


Рис. 3. Распределение пациентов по сочетанию признаков гуморального отторжения в группах

отторжение». Особый же интерес представляют пациенты с ХОТ и ОГО, у которых выявлялся только один признак активации гуморального звена иммунитета (свечение C4d или анти-HLA AT). Так, C4d-негативный вариант отторжения при наличии анти-HLA AT наблюдался у 24,7% пациентов (21 человек) группы ХОТ и у 12,8% пациентов (5 человек) группы ОГО. У 5% реципиентов (4 человека) с ХОТ и у 12,8% (5 человек) с ОГО выявлялся C4d при отсутствии анти-HLA AT.

При оценке выживаемости трансплантатов пациентов с ХОТ и ОГО в зависимости от наличия или отсутствия анти-HLA AT и C4d статистически значимых различий выявлено не было, $p = 0,4$ (рис. 4).

Через 3 года выживаемость трансплантатов была несколько ниже при AT+/C4d+ (40,2%), чем при отсутствии анти-HLA AT и C4d (48,6%) или наличии одного из них (53,5%). Тем не менее, эти различия были статистически не значимы ($p = 0,4$) (табл. 3).

Таблица 3

Выживаемость трансплантатов с ХОТ и ОГО через 1, 2 и 3 года после биопсии в зависимости от набора критерием антитело-опосредованного отторжения (анти-HLA AT и C4d)

	1-летняя выживаемость	2-летняя выживаемость	3-летняя выживаемость
AT-/C4d-	64,8%	48,6%	48,6%
AT+/C4d- или AT-/C4d+	72,4%	57,9%	53,5%
AT+/C4d+	79,8%	58,7%	40,2%

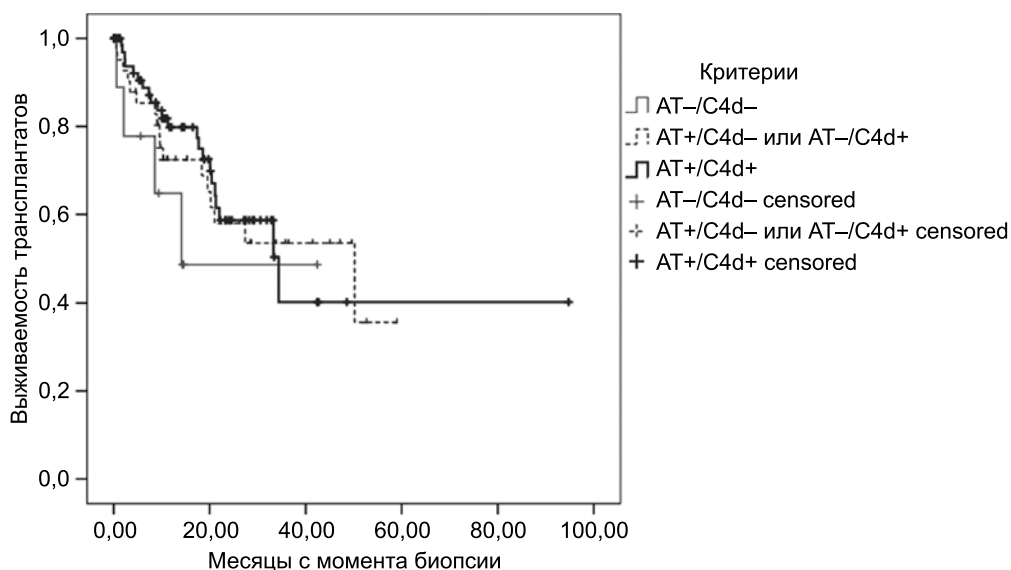


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов с ХОТ и ОГО в зависимости от набора критериев антителоопосредованного отторжения (анти-HLA AT и C4d)

При анализе данных в зависимости от метода (ELISA или Luminex), используемого для определения анти-HLA AT, частота их выявления в группах несколько различалась (рис. 5).

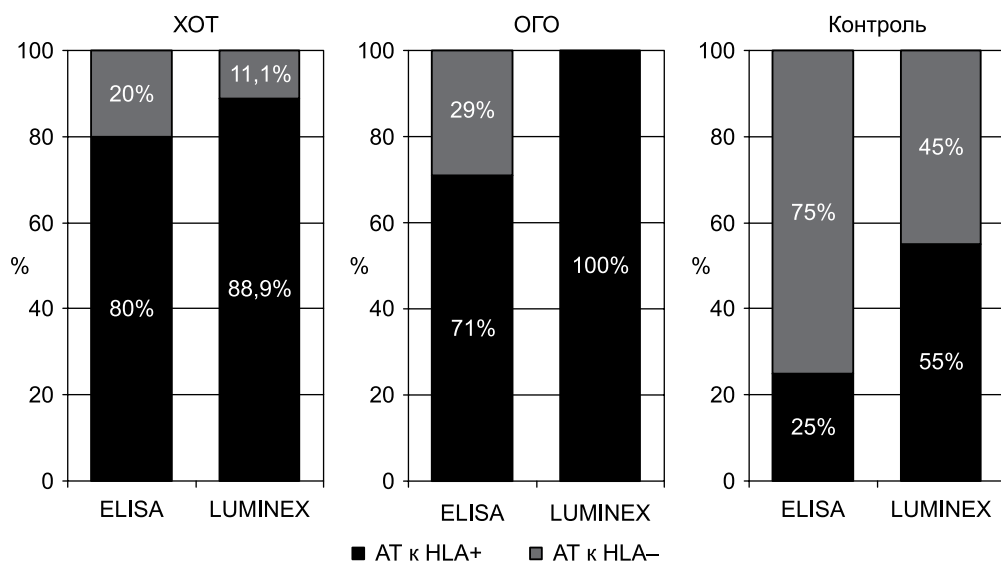


Рис. 5. Частота выявления анти-HLA AT в группах ХОТ, ОГО и контроля в зависимости от метода (ELISA, Luminex)

При применении метода Lumineх анти-HLA AT выявлялись чаще во всех группах. Так, в группе ХОТ анти-HLA AT определялись у 80% пациентов при ELISA и у 88,9% пациентов при Lumineх. Еще более серьезные различия выявлялись в группе ОГО, где при использовании метода Lumineх диагноз был подтвержден у всех пациентов, тогда как при применении метода ELISA анти-HLA AT выявлялись в 71% случаев. С другой стороны, при использовании Lumineх анти-HLA AT определялись более чем у половины пациентов в контрольной группе, а при применении ELISA – у 25%, что согласуется с существующими представлениями о более высокой чувствительности, но недостаточной специфичности метода Lumineх.

Тем не менее при оценке средних значений анти-HLA AT II класса по уровню плотности образца для ELISA и по уровню средней интенсивности флуоресценции (MFI) для Lumineх в группах ХОТ и ОГО значимых различий не обнаружено как при использовании метода ELISA, так и при применении метода Lumineх. И в обоих случаях эти показатели были значимо выше, чем в контрольной группе: средний уровень анти-HLA AT II класса в группах ХОТ, ОГО и контроле при использовании ELISA составил 0,7 (0,28; 1,22), 0,6 (0,24; 1,71) и 0,17 (0; 0,44), а в случае применения метода Lumineх – 2227 (0; 10 887); 1366,5 (93,8; 7491) и 0 (0; 1672) соответственно.

Средние значения анти-HLA AT II класса независимо от применяемого метода определения анти-HLA AT коррелировали и с характером свечения C4d на ПТК: медиана оптической плотности образца и MFI были минимальными при отсутствии свечения C4d и возрастали при C4d-положительности. При этом если при использовании метода ELISA при фокальной и диффузной экспрессии C4d медиана оптической плотности образца статистически значимо не различалась, составляя 0,9 (0,63; 1,13) и 0,71 (0,3; 1,79) соответственно ($p = 0,4$), то при применении метода Lumineх MFI составляла 0 (0; 9840) при фокальной и 2640 (364; 11921) при диффузной экспрессии C4d, и разница достигала статистической значимости ($p < 0,001$). При обоих методах значения медианы оптической плотности образца и MFI были статистически значимо выше при наличии C4d на ПТК, чем без свечения C4d. Так, в группе без свечения C4d при ELISA уровень анти-HLA AT II класса составил 0,22 (0; 0,54), $p < 0,02$; при Lumineх – 254 (0; 4792), $p < 0,01$ (рис. 6).

Для оценки сопоставимости результатов разных методов твердофазного анализа у 25 пациентов определение анти-HLA AT было выполнено одновременно двумя методами (и ELISA, и Lumineх). Это были пациенты, у которых при характерной морфологической картине антителоопосредованного отторжения анти-HLA AT выбранным изначально методом не выявлялись или определялись в низком титре (сомнительный результат).

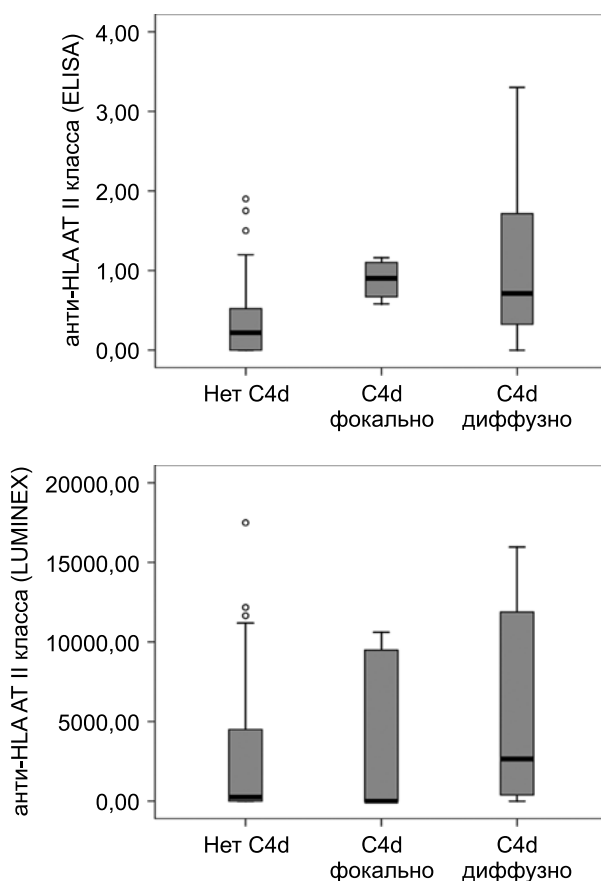


Рис. 6. Уровень анти-HLA AT II класса (метод ELISA и Lumindex) при разном характере свечения C4d

При этом у 5 пациентов использование второго метода позволило выявить анти-HLA AT, не выявлявшиеся первым методом. Так, у 3 пациентов при применении метода ELISA анти-HLA AT не было, а при Lumindex они были обнаружены. У 7 пациентов при ELISA определялся только один из классов анти-HLA AT в низком титре (сомнительный результат), а при Lumindex выявлялись анти-HLA AT и I и II классов в диагностически значимом титре. Лишь у 2 пациентов результат оставался отрицательным независимо от применяемого метода.

При сравнительном анализе значений анти-HLA AT, определенных двумя методами с оценкой по уровню плотности образца для ELISA и MFI для Lumindex, была выявлена значимая корреляция для анти-HLA AT как I, так и II классов. Коэффициент корреляции Спирмена для анти-HLA AT I класса составил 0,879 ($r^2 = 0,773$), для анти-HLA AT II класса – 0,616 ($r^2 = 0,379$), $p < 0,01$ (рис. 7).

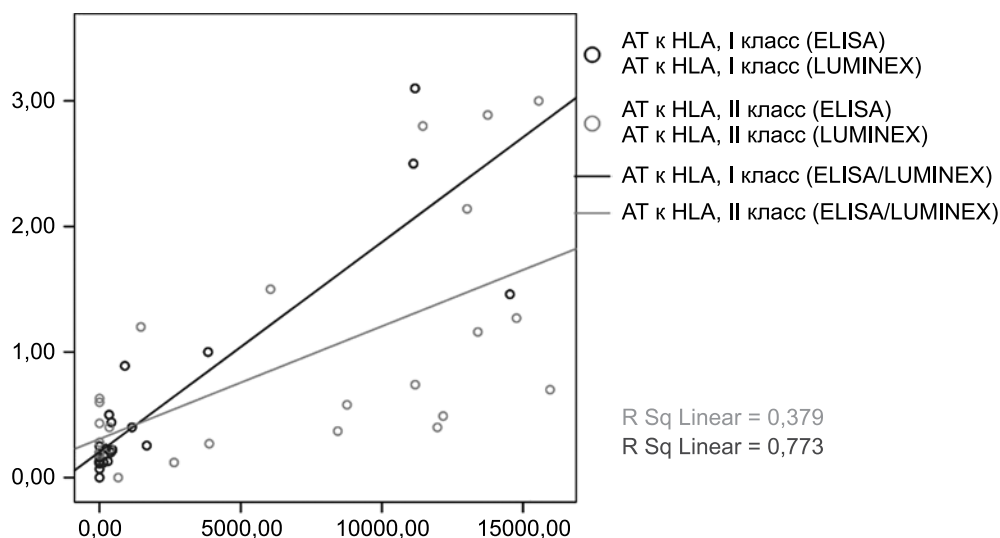


Рис. 7. Корреляция между выраженностью анти-HLA AT I и II классов методами ELISA и Luminex

Если рассмотреть набор критериев антителоопосредованного отторжения в зависимости от применяемого метода определения анти-HLA AT, то прослеживаются некоторые различия (табл. 4).

Таблица 4

Распределение пациентов по сочетанию признаков антитело-опосредованного отторжения в группах в зависимости от применяемого метода (ELISA, Luminex)

	ХОТ n = 85		ОГО n = 39		Контроль n = 68	
	ELISA n = 40	LUMINEX n = 45	ELISA n = 21	LUMINEX n = 18	ELISA n = 48	LUMINEX n = 20
C4d-/AT-	5 (12,5%)	3 (6,7%)	1 (4,8%)	0 (0%)	36 (75%)	8 (40%)
C4d-/AT+	8 (20%)	13 (28,9%)	1 (4,8%)*	4 (22,2%)*	12 (25%)*	10 (50%)*
C4d+/AT-	3 (7,5%)	2 (4,4%)	5 (23,8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
C4d+/AT+	24 (60%)	27 (60%)	14 (66,6%)	14 (77,8%)	0 (0%)	1 (5%)

Примечание. * – $p < 0,001$.

В группе ХОТ при использовании ELISA и Luminex наблюдалось одинаковое количество пациентов с AT+/C4d+ (60%), но при C4d-негативном

варианте в случае применения Luminex анти-HLA AT определялись чаще (28,9%), чем при ELISA (20%), что помогало в постановке диагноза отторжения (рис. 8). В случае AT-/C4d- диагноз «трансплантационная гломерулопатия (ТГ)» представляется сомнительным, и его окончательная верификация требовала динамического наблюдения. Таких пациентов было 5 (12,5%) при использовании метода ELISA и 3 (6,7%) – при Luminex.

В группе ОГО при определении анти-HLA AT методом Luminex все пациенты соответствовали диагностическим критериям острого анти-телопосредованного отторжения с полным набором критериев (AT+/C4d+) – 77,8%, либо C4d-негативные (AT+/C4d-) – 22,2% (рис. 8). А при использовании метода ELISA частота выявления C4d-негативного отторжения (AT+/C4d-) составила лишь 4,8%, что может объясняться недостаточной чувствительностью данного метода. Об этом же свидетельствует и высокий процент пациентов, имевших свечение C4d в отсутствие анти-HLA AT (AT-/C4d+). Этот набор критериев наблюдался в 23,8% случаев, тогда как при использовании метода Luminex таких пациентов не было. Еще у 4,8% пациентов причину микроциркуляторного воспаления вообще не удалось верифицировать (AT-/C4d-).

В контрольной группе при применении метода Luminex анти-HLA AT выявлялись в 50% случаев, что было в 2 раза чаще, чем при использовании метода ELISA (25%) (рис. 8). Эти данные еще раз подтверждают большую чувствительность метода Luminex в сравнении с ELISA, одна-

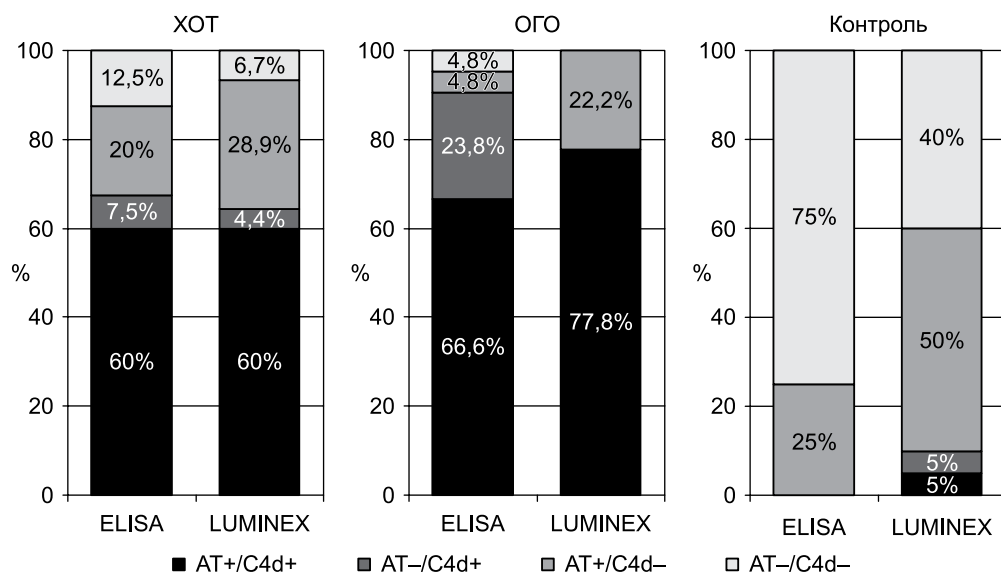


Рис. 8. Распределение пациентов по сочетанию признаков антитело-опосредованного отторжения в группах ХОТ, ОГО и контроля в зависимости от метода определения анти-HLA AT (ELISA, Luminex)

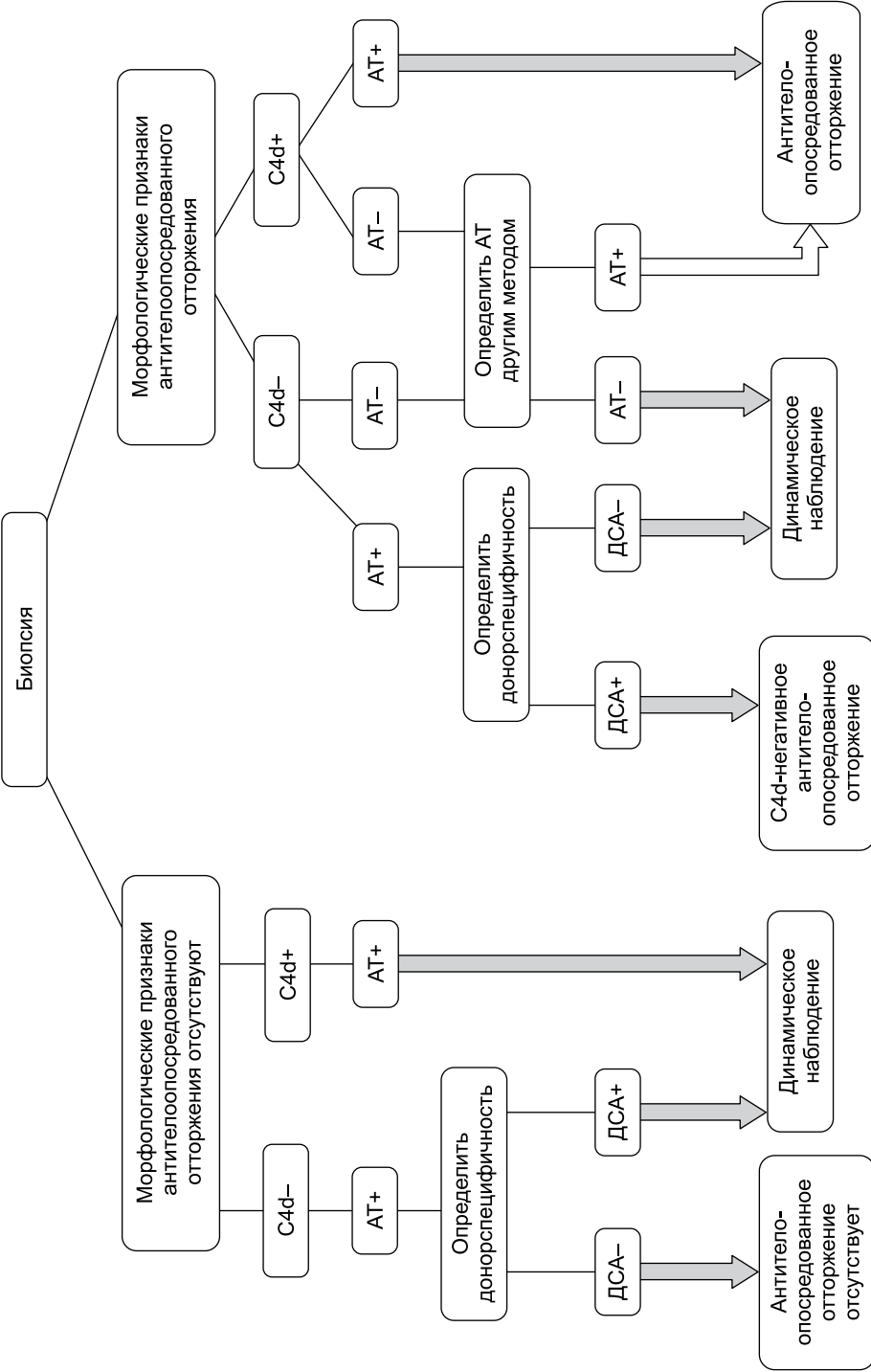


Рис. 9. Схематический алгоритм диагностики антителопосредованного отторжения при использовании скринингового метода определения анти-HLA AT

ко также свидетельствуют о недостаточной специфичности этого метода, что требует проведения более глубокого анализа с определением донорспецифичности выявленных анти-HLA AT.

На основании проведенного анализа нами был разработан алгоритм диагностики антителоопосредованного отторжения трансплантата почки с использованием скринингового метода определения анти-HLA AT в сочетании с данными морфологического и иммуногистохимического исследования почечного трансплантата (рис. 9).

Выработанный алгоритм позволяет в большинстве случаев достоверно верифицировать диагноз антителоопосредованного отторжения трансплантата почки без подтверждения донорспецифичности выявленных анти-HLA AT, и лишь у некоторых пациентов требуется определение донорспецифичности анти-HLA AT.

Выводы

1. Анти-HLA AT с одинаковой частотой определяются у пациентов с поздним острым и хроническим антителоопосредованным отторжением (84,6 и 84,7% соответственно) и реже в контрольной группе – 33,8% ($p < 0,001$). Среди выявляемых анти-HLA AT доминируют анти-HLA AT II класса.
2. Экспрессия C4d на перитубулярных капиллярах чаще определяется при позднем остром и хроническом антителоопосредованном отторжении (84,6 и 65,9% соответственно), чем в контрольной группе – 2,9% ($p < 0,001$); экспрессия C4d чаще имеет диффузный характер (56,5% при хроническом и 76,9% при остром антителоопосредованном отторжении). Связь между выраженностью свечения C4d и содержанием анти-HLA AT II класса не зависит от метода определения последних.
3. Полный набор диагностических критериев отторжения (морфологическая картина + экспрессия C4d + циркулирующие анти-HLA AT) имеется у 60% реципиентов с хроническим и у 71,8% с острым антителоопосредованным отторжением. C4d-негативные формы отторжения встречаются у 24,7% пациентов с хроническим и у 12,8% с острым антителоопосредованным отторжением; варианты без циркулирующих анти-HLA AT – у 5% реципиентов с хроническим и у 12,8% с острым антителоопосредованным отторжением. Выживаемость трансплантатов пациентов с антителоопосредованным отторжением с наличием или отсутствием анти-HLA AT и C4d не различалась ($p = 0,4$).
4. Сравнительный анализ методов определения анти-HLA AT показал наличие корреляции результатов (0,879 для анти-HLA AT I класса и 0,616 для анти-HLA AT II класса, $p < 0,01$). Метод мультиплексного анализа обладает большей чувствительностью, но меньшей специ-

фичностью при выявлении анти-HLA AT: у пациентов с поздним острым (100% в сравнении с 71% при ELISA), хроническим анти-телоопосредованным отторжением (88,9% в сравнении с 80% при ELISA) и у пациентов без морфологических признаков анти-телоопосредованного отторжения (55% в сравнении с 25% при ELISA).

5. При наличии соответствующей морфологической картины и экспрессии C4d на перитубулярных капиллярах выявление анти-HLA AT позволяет диагностировать анти-телоопосредованное отторжение в 60% случаев хронического и 71,8% случаев острого анти-телоопосредованного отторжения. Отсутствие анти-HLA AT позволяет исключить анти-телоопосредованное отторжение у 66,2% пациентов, не имеющих соответствующих морфологических и иммуногистохимических признаков этой патологии. Частота C4d-негативных форм составила при хроническом отторжении 20 и 28,9% при использовании методов ELISA и мультиплексного анализа соответственно; при остром анти-телоопосредованном отторжении – 4,8 и 22,2% соответственно. Выявление анти-HLA AT при отсутствии морфологических и/или иммуногистохимических признаков анти-телоопосредованного отторжения требует определения их донорспецифичности.

Практические рекомендации

1. Для диагностики позднего острого и хронического анти-телоопосредованного отторжения необходимо определение анти-HLA AT одним из методов твердофазного анализа (ELISA или мультиплексный анализ).
2. При наличии характерной морфологической картины анти-телоопосредованного отторжения и свечения C4d на перитубулярных капиллярах выявленные анти-HLA AT можно расценивать как донорспецифические, так как их донорспецифичность подразумевается способностью активировать систему комплемента в сосудах микроциркуляторного русла трансплантата, доказанной свечением C4d на перитубулярных капиллярах. В этих случаях подтверждения донорспецифичности анти-HLA AT не требуется.
3. Отсутствие анти-HLA AT при морфологически верифицированном диагнозе «анти-телоопосредованное отторжение» требует повторного их определения другим методом твердофазного анализа (ELISA либо мультиплексный анализ).
4. При C4d-негативных вариантах отторжения, а также в случае выявления анти-HLA AT при отсутствии соответствующей морфологической картины отторжения требуется определение донорспецифичности выявленных анти-HLA AT и тщательное динамическое наблюдение таких пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Иванова Е.С., Столяревич Е.С., Томилина Н.А., Баранова Ф.С., Куренкова Л.Г., Федорова Н.Д. Диагностическое значение антител к HLA при хроническом и позднем остром и хроническом отторжении трансплантированной почки // Тезисы к VIII Всероссийской научно-практической конференции РДО. Трансплантация почки. Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 358–359.
2. Иванова Е.С., Столяревич Е.С., Баранова Ф.С., Артюхина Л.Ю., Гичкун О.Е., Богданова Н.Б., Томилина Н.А. Диагностическое значение антител к HLA при хроническом и позднем остром отторжении трансплантата почки // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 437–444.
3. Иванова Е.С., Столяревич Е.С., Гичкун О.Е., Богданова Н.Б., Баранова Ф.С., Артюхина Л.Ю., Томилина Н.А. Сравнительный анализ методов определения антител к HLA в диагностике антителоопосредованного отторжения трансплантата почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № 3. – С. 39–49.
4. Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Иванова Е.С., Томилина Н.А. Использование комбинированной терапии плазмаферезом, внутривенным человеческим иммуноглобулином и ритуксимабом для лечения хронического отторжения трансплантированной почки // Материалы IV конгресса ассоциации нефрологов новых независимых государств. – Минск, 2016. – С. 96–97.
5. Stolyarevich E., Artyukhina L., Zakharova E., Kim I., Ivanova E., Tomilina N. The Prognostic Value of Late Kidney Transplant Rejection Pathology Characteristics // J. Transplant. Technol. Res. – 2016. – Vol. 6. – P. 165.

Список сокращений

АТ	– антитела
АТП	– аллотрансплантация почки
ДСА	– донорспецифические антитела
ОГО	– острое гуморальное отторжение
ПТК	– перитубулярные капилляры
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТГ	– трансплантационная гломерулопатия
ХОТ	– хроническое отторжение трансплантата
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ХТГ	– хроническая трансплантационная гломерулопатия
ELISA	– твердофазный иммуноферментный анализ
HLA	– лейкоцитарные антигены человека
MFI	– средняя интенсивность флюоресценции

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ КОРРЕКЦИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПОВРЕЖДЕННОЙ ПОЧКЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Мещерин С.С., Севастьянов В.И.

Трансплантация почки во всем мире признана оптимальным и единственно радикальным методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности. Констатируется, что выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов за последние годы существенно возросла. По современным представлениям, одним из основных факторов, позволяющих прогнозировать выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов на ранних и отдаленных сроках наблюдений, является степень морфофункциональных повреждений пересаженной почки, коррекция которых – предмет многочисленных исследований во всем мире (Томилина, 2014; Papadimou, 2015; Zhu, 2013).

В последние годы внимание исследователей привлекли такие свойства мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ), как способность ингибировать пролиферацию Th1-лимфоцитов, дифференцировку моноцитов в дендритные клетки, модулировать функцию В-лимфоцитов и супрессировать цитотоксические эффекты натуральных киллеров (Rosado, 2015; Tan, 2012) и накапливать в трансплантате толерогенные Т-регуляторные клетки (Gregorini, 2014). Полагают, что применение МСК КМ открывает новые терапевтические возможности коррекции морфофункциональных нарушений в пересаженной почке (Casiraghi, 2014; Franquesa, 2012; Tan, 2012). Действительно, в ряде работ показана позитивная роль МСК КМ на течение посттрансплантационного периода (Casiraghi, 2013; Crop, 2011; Peng, 2013; Perico, 2013). Однако есть данные и о негативном влиянии МСК КМ на морфофункциональное состояние пересаженной почки (Casiraghi, 2012).

Таким образом, для решения вопроса о целесообразности включения МСК КМ в схему корригирующей терапии должны быть найдены оптимальные условия применения стромальных клеток для минимизации морфофункциональных повреждений пересаженной почки, вызванных

воздействием таких неспецифических факторов, сопутствующих трансплантации, как ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) трансплантата (Kale, 2003; Yeung, 2015; Zhu, 2013) и хроническая децентрализация (денервация – делимфатизация) почки (Шестакова, 1988). Однако таких сведений в доступной литературе обнаружить не удалось.

Цель исследования

Определить оптимальные условия применения мезенхимальных стромальных клеток костного мозга для коррекции морфофункциональных нарушений в почке при экспериментальном моделировании повреждений, сопутствующих ее трансплантации.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ степени защиты почки на модели ее ишемически-реперфузионного повреждения в условиях применения низких и высоких доз аллогенных МСК КМ.
2. Определить величину дозы и сроки введения аллогенных МСК КМ, минимизирующих повреждение почки в условиях ишемии-реперфузии.
3. Подтвердить иммуномодулирующее действие МСК КМ на показатели неспецифического иммунитета в организме (уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фагоцитарная активность нейтрофилов).
4. Разработать модель децентрализации «денервация – делимфатизация» почки для исследования динамики морфофункционального повреждения почки на отдаленных сроках в хроническом эксперименте.
5. Исследовать динамику развития повреждения децентрализованной почки после однократного внутривенного введения высокой и низкой дозы аутологичных МСК КМ.

Научная новизна

На модели ишемически-реперфузионного повреждения почки изучено влияние двух разных доз аллогенных МСК КМ и определены оптимальные условия их применения. Впервые показано, что внутривенное введение МСК КМ в высоких дозах ($3,0-5,0 \times 10^6$) за 14 или 7 суток до ИРП способствует ускоренному восстановлению морфофункционального состояния почки. Обнаружено, что введение МСК КМ на этапе реперфузии в высокой дозе, в отличие от низкой дозы МСК КМ ($0,3-0,5 \times 10^6$), усиливает проявления ИРП почки.

Установлено, что иммуномодулирующее действие как низких, так и высоких доз аллогенных МСК КМ проявляется в снижении уровней про- (IL-1 β , INF- γ , TNF- α) и повышении уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, TGF- β). Показано, что МСК КМ повышают фагоцитарную активность макрофагов и неспецифическую резистентность организма к инфекциям.

Разработан оригинальный способ ускоренного моделирования посттрансплантационных изменений в почке и доказана его пригодность для исследования неспецифических повреждений почки (патент РФ на изобретение № 2557701 от 29 июня 2015 г.). Впервые показано, что децентрализация (денервация – делимфатизация) почки сенситизирует ткань почки к действию неспецифических факторов повреждения в посттрансплантационном периоде.

Показано, что введение низких иммуномодулирующих доз аутологичных МСК КМ в опытах с моделированием посттрансплантационных изменений децентрализованной (денервация – делимфатизация) почки тормозит в ней развитие процессов иммунного воспаления и возникновение сопутствующих структурных изменений (отсутствие отложений белка в канальцах, предотвращение развития нефросклероза) на исследуемых сроках (7 месяцев).

Теоретическая и практическая значимость

1. Апробирована экспериментальная модель ишемически-реперфузионного повреждения почки и разработана экспериментальная модель «денервация – делимфатизация почки» для изучения действия неспецифических факторов повреждения почки.
2. Установлено, что для защиты почки от ишемически-реперфузионного повреждения целесообразно использовать высокую дозу аллогенных МСК КМ, вводимых внутривенно за 14 или 7 суток до повреждения. При внутривенном введении клеток на этапе реперфузии почки целесообразно использовать низкую дозу МСК КМ, так как это позволяет избежать усиления ишемически-реперфузионного повреждения, но при этом обеспечить иммуномодулирующее воздействие на организм и повышение его неспецифической резистентности к инфекциям.
3. Показано, что для снижения токсического воздействия МСК КМ на ткань почки и ослабления развития морфофункциональных изменений в децентрализованной почке целесообразно использовать аутологичные МСК КМ в низкой дозе, что тормозит развитие иммунного воспаления и фиброза в поврежденной почке.

Методология и методы исследования

В работе использованы хирургические, биохимические, иммунологические, гистологические, гистохимические и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Превентивное внутривенное введение высоких доз аллогенных МСК КМ до моделирования ишемически-реперфузионного повреждения оказывает защитное противоишемическое действие на морфофункциональное состояние почки.
2. Внутривенное введение аллогенных МСК КМ на этапе реперфузии в высокой дозе в отличие от низкой дозы усиливает повреждающее воздействие ИРП на морфофункциональное состояние почки.
3. Внутривенное введение низкой дозы аллогенных МСК КМ на этапе реперфузии почки корригирует системные нарушения иммунитета после ИРП.
4. Разработанная модель «денервация – делимфатизация почки» пригодна для изучения функциональных и морфологических изменений в децентрализованной почке на отдаленных сроках.
5. Децентрализация почки снижает порог ее токсического повреждения при действии неспецифических факторов.
6. Однократное введение аутологичных МСК КМ в низкой дозе тормозит развитие иммунного воспаления и процессов склерозирования в децентрализованной почке.

Внедрение в практику

Материалы диссертации включены в лекционный курс на кафедре трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и служат руководством для работы в отделе экспериментальной трансплантологии и искусственных органов ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Предложенная технология создания моделей ишемически-реперфузионного повреждения и хронической трансплантационной нефропатии при аутотрансплантации почки используется для работы в отделе биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Результаты опытов по модуляции неспецифического иммунного ответа с помощью введения низкой дозы МСК КМ после положительных решений этического комитета и ученого совета ФГБУ «ФНЦТИО

им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России могут быть рекомендованы в клиническую практику для модуляции неспецифического иммунного ответа у *de novo* реципиентов почечного трансплантата и коррекции структурных изменений в пересаженной почке.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные животные

Исследования проводили на крысах-самцах породы Вистар с массой тела 190–220 г, содержащихся в виварии ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России на смешанном рационе питания со свободным доступом к воде, при температуре окружающей среды 18–20 °С. Общее количество животных составило 210 голов. Содержание животных и все манипуляции с ними выполнялись в соответствии с правилами «Европейской Конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (г. Страсбург, Франция, 1986 г.) и согласно правилам лабораторной практики, регламентированным приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г.

Общая характеристика экспериментов

Было выполнено две серии экспериментов.

Первая серия экспериментов. На модели ишемически-реперфузионного повреждения почки изучали эффективность предварительного введения МСК КМ за 14 или 7 суток до ИРП (группы I и II) и на этапе реперфузии (III и IV группы опытов) для защиты почек от морфофункциональных повреждений и иммунного воспаления путем введения МСК КМ. Клетки вводили внутривенно однократно, причем в I, II и III группах – высокую дозу ($3,0\text{--}5,0 \times 10^6$ клеток), а в IV группе – низкую дозу МСК КМ ($0,3\text{--}0,5 \times 10^6$ клеток); V группа животных служила контролем (модель ишемически-реперфузионного повреждения без введения клеток). Общее количество животных составило 105 голов, из них 10 животных – доноры МСК КМ и 14 погибло. После моделирования ИРП, на 1, 3, 5, 7 и 14-е сутки измеряли уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови и проводили гистологическое исследование препаратов почек после окрашивания гематоксилином и эозином. Исследовали также цитокиновый профиль сыворотки крови и фагоцитарную активность нейтрофилов животных I, IV и V групп на 10, 20, 30-е сутки после введения МСК КМ.

Вторая серия экспериментов. На оригинальной модели «денервация – делимфатизация почки» (с удалением контрлатеральной почки) исследовали влияние разных доз МСК КМ на развитие неспецифических изменений в децентрализованной почке в отдаленные сроки. МСК КМ

вводили однократно внутривенно через 35–40 суток после моделирования децентрализации почки в высокой ($3,0\text{--}5,0 \times 10^6$ клеток) или низкой ($0,3\text{--}0,5 \times 10^6$ клеток) дозах. Было выполнено 5 групп экспериментов: I модель децентрализации – без введения клеток, II – модель децентрализации + введение МСК КМ в высокой дозе, III – модель децентрализации + введение МСК КМ в низкой дозе. Группы IV (интактные животные) и V (интактные животные + аутологичные МСК КМ в высокой дозе) служили контролями. Общее количество животных в этой серии опытов составило 105 голов, из них погибло 4 животных. Оценивали отдельные показатели выделительной функции почки (диурез, экскреция натрия и белка с мочой, креатинин и мочевины сыворотки крови) и морфологическое состояние исследуемых почек через 3, 5, 7–10 месяцев после децентрализации почки.

Хирургическая техника создания экспериментальных моделей неспецифических повреждений почки

А. Модель ишемически-реперфузионного повреждения

Моделирование ИРП почки проводили под ингаляционным эфирным наркозом путем наложения турникета на сосудистую ножку левой почки на 60 минут (правую почку удаляли). Далее турникет ослабляли и убирали, после контроля гемостаза рану ушивали послойно.

Б. Модель «денервация – делимфатизация почки»

Децентрализация почки для изучения в ней морфофункциональных изменений включала 2 этапа.

Этап 1. Под эфирным наркозом в положении на спине выполняли срединную лапаротомию, левостороннюю нефрэктомию. Затем приступали к децентрализации (денервации – делимфатизации): правую почку выделяли из забрюшинных тканей тупым и острым путем, выполняли прецизионную диссекцию нервных и лимфатических путей в области ворот почки и примыкающих к воротам тканей почки, которая достигалась не только путем хирургического разрушения и удаления адвентиции и клетчатки, окутывающих почечную артерию, вену и мочеточник в области ворот почки. Проводили также частичное удаление капсулы почки в области ворот и до зоны, включающей ее полюсы в радиусе 7–10 мм. Такая хирургическая техника повышает надежность хирургической денервации и делимфатизации почки, так как дополнительно прерываются все макроскопически видимые и невидимые нервные и лимфатические пути без применения электрокоагуляционного выжигания клетчатки и лимфатических путей в области ворот почки и на ее поверхности.

Этап 2. С целью активации иммунного ответа на децентрализацию через 7–10 суток после моделирования аутотрансплантации почки проводили иммунизацию животного путем 3-кратного введения водно-солевого почечного аутоантигена. Для этого готовили экстракт из целой удаленной левой почки животного в 3–4 мл физиологического раствора, смешивали с неполным адьювантом Фрейнда в отношении 1:1. Экстракт делили на три порции и вводили в подкожную клетчатку 4 лапок трехкратно через каждые 7–10 дней (по 1,8–2,0 мл смеси водно-солевого раствора антигена с адьювантом Фрейнда в отношении 1:1 с суммарным содержанием белка 35 мг/мл). Через 7–10 суток после завершения иммунизации или через 35–40 суток после моделирования аутотрансплантации почки под эфирным наркозом внутривенно (в хвостовую вену) вводили заранее выделенные культивированные МСК КМ.

Технология получения и культивирования МСК КМ

Для получения культивированных МСК КМ в 1-й серии опытов использовали 10 крыс-самцов породы Вистар, во 2-й – аутологичные МСК КМ, выделенные из аспирата костного мозга крыс по стандартной методике за 1 неделю до децентрализации почки. Были использованы клетки 1-го и 2-го пассажа с однократным внутривенным введением дозы. В 1-й серии опытов в I, II и III группах вводили высокую ($3,0\text{--}5,0 \times 10^6$ клеток) дозу, а в IV группе – низкую ($0,3\text{--}0,5 \times 10^6$ клеток). Во 2-й серии опытов высокую дозу МСК КМ вводили во II и V группах, а низкую – в III группе. Клеточный материал, представляющий собой прикрепившиеся к пластику распластанные фибробластоподобные клетки (МСК), считался пригодным для трансплантации, так как сохранял популяционную активность и не содержал погибших клеток. Стромальное происхождение МСК КМ было подтверждено иммуногистохимически в культуре путем выявления в них коллагена 1-го типа с помощью кроличьих моноклональных антител («Имтэк»). Жизнеспособность клеток ($95 \pm 2\%$) определяли перед их введением по окраске трипановым синим.

Биохимические методы

Содержание креатинина и мочевины в крови определяли с помощью тест-полосок Reflotrontm на биохимическом анализаторе Reflotrontm («Roche», Швейцария). Диурез исследовали в функциональных клетках со свободным доступом животных к воде. Концентрацию белка в моче измеряли по Лоури, а экскрецию натрия с мочой рассчитывали по разнице содержания натрия в крови и моче, умноженной на количество суточной мочи (в мл).

Цитокиновый статус

Концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , INF- γ , IL-10, IL-4, TGF- β) в сыворотке крови крыс определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном фотометре Picon (Россия) с помощью тест-систем Diamed (Швейцария), в соответствии с протоколом производителя, до и после моделирования ИРП на 10, 20 и 30-е сутки в I, IV и V группах опытов 1-й серии экспериментов.

Фагоцитарная активность нейтрофилов

Фагоцитарную активность нейтрофилов крови определяли на 7, 10 и 21-е сутки после ИРП почки стандартным методом с использованием убитой взвеси *St. aureus*, подсчитывая количество фагоцитирующих клеток на 100 нейтрофилов (фагоцитарный индекс %) и количество микробных тел, поглощенных в среднем одним нейтрофилом (фагоцитарное число).

Гистологические и гистохимические методы

Аутопсию проводили в 1-й серии экспериментов на 1, 5 и 14-е сутки после ИРП почки, а во 2-й серии – через 3, 5, 7 и 10 месяцев после моделирования аутотрансплантации почки. Ткань почек разрезали на кусочки размером 3×4×5 мм, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин по общепринятой методике. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Маллори для выявления соединительной ткани. Общее количество биохимических, иммунологических и морфологических исследований, выполненных в 1-й и 2-й сериях экспериментов, представлено в табл. 1.

Таблица 1

Общее количество выполненных исследований

Методы исследования	Количество проведенных исследований
Биохимия крови (креатинин, мочевины) в 1-й серии экспериментов	486 для определяемого параметра
Биохимия крови (креатинин, мочевины) во 2-й серии экспериментов	220 для определяемого параметра
Экскреция белка с мочой	198
Экскреция натрия с мочой	198
Фагоцитарная активность в сыворотке крови	98
ИФА (определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов)	120

Окончание табл. 1

Окраска трипановым синим (оценка жизнеспособности МСК КМ)	52
Морфологические исследования в 1-й серии исходно, на 5-е и 14-е сутки	62
Морфологические исследования во 2-й серии после 1, 3, 5, 7–10 месяцев	80
Всего	2220

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью компьютерного статистического пакета Biostat; достоверность различий оценивали по критерию t-Стьюдента с учетом поправки Бонферонни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$ (Статистический пакет, рекомендованный ВОЗ, EpiInfo 5.0).

Результаты исследования

Влияние МСК КМ на защиту почки от ИРП

Для выявления противоишемической активности МСК КМ и определения оптимальной дозы и сроков их эффективного применения была выполнена первая серия опытов, состоящая из 5 групп. Установлено, что при моделировании 60-минутной ишемии единственной почки происходила гибель животных, частота возникновения которой зависела от дозы и срока введения клеток. В I и II группах, где МСК КМ вводили до моделирования ИРП за 14 и 7 суток соответственно, гибель животных происходила на 1–2-е сутки после эксперимента и не превышала 6,2%. Наибольшую гибель животных (37,7%) наблюдали в III группе на 1–4-е сутки, где МСК КМ вводили на этапе реперфузии в высокой дозе. В IV группе, где МСК КМ вводили на этапе реперфузии в низкой дозе, гибель животных на 2–3-е сутки составила около 6%. В контрольной V группе гибель животных к этому сроку составила 10,5%. Сравнивая гибель животных в III и IV группах, установлено, что введение МСК КМ в низкой дозе не индуцировало гибель животных, а летальность в IV группе была близка к таковой в I и II группах.

Для определения степени противоишемической защиты почки, индуцируемой МСК КМ, сравнивали уровень креатинина и мочевины (физиологические значения для крыс 68–104 мкмоль/л и 8–14 ммоль/л соответственно, по Ананич И.В и др., 2013) в исследуемых 5 группах в динамике после ИРП почки в течение 14 суток (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что максимальный уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови животных в I, II, IV и V группах наблюдали уже на

Таблица 2

**Динамика креатинина и мочевины в сыворотке крови крыс
с 60-минутной ишемией единственной почки при введении
МСК КМ в разных дозах и на разных сроках**

Группы, количество животных (n)	Сутки после ИРП				
	1	3	5	7	14
Креатинин, мкмоль/л					
I, n = 15	363 ± 15,7	153 ± 20,2*	71 ± 8,3*	67 ± 14,3*	69 ± 7,3
II, n = 20	394 ± 25,4	227 ± 12,7*	109 ± 8,7	72 ± 13,5*	71 ± 7,7
III, n = 15	463 ± 16,4*^	543 ± 15,8*^	309 ± 11,8*^	174 ± 23,8*^	88 ± 5,6
IV, n = 14	407 ± 10,6	348 ± 18,3	148 ± 17,3	101 ± 12,4	81 ± 6,8
V, n = 17	408 ± 20,3	382 ± 15,5	133 ± 21,7	115 ± 15,4	94 ± 5,7
Мочевина, ммоль/л					
I, n = 15	63,5 ± 5,3	22 ± 6,1*	10,7 ± 3,2*	9,8 ± 3,4	10 ± 3,1
II, n = 20	58 ± 4,5	44 ± 7,2*	12,5 ± 4,3*	9 ± 3,7	9,2 ± 3,1
III, n = 15	72 ± 6,8	79,3 ± 3,1*^	53 ± 6,2*^	37 ± 7,4*^	11 ± 4,0
IV, n = 14	60 ± 5,7	40 ± 6,3	21 ± 4,8	13 ± 3,7	8 ± 2,1
V, n = 17	65 ± 5,1	42 ± 7,2	27 ± 5,5	17 ± 4,8	9 ± 2,7

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем (группа V); ^ – $p < 0,05$ по сравнению с IV группой (введение МСК КМ в низкой дозе на этапе реперфузии).

1-е сутки после моделирования ИРП, тогда как в III группе – только на 3-и сутки, и с более высокими значениями показателей (креатинин $543 \pm 15,8$ мкмоль/л; мочевина $79,3 \pm 3,1$ ммоль/л, $p < 0,05$) по сравнению с остальными группами животных к этому сроку. Различия показателей в I, II и IV группах в сравнении с V группой (контроль) на 1-е сутки после ИРП были недостоверны ($p > 0,05$), за исключением значений креатинина в 1-й группе опытов, где МСК КМ вводили за 14 суток до моделирования ИРП. После достижения максимальных значений концентраций креатинина и мочевины в 1-е сутки в дальнейшем наблюдали различия в динамике восстановления азотовыделительной функции почки в исследуемых группах. В I и II группах уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови животных к 5 суткам моделирования ИРП почки были в пределах нормы или близки к значениям верхних границ нормы. В IV экспериментальной и V контрольной группах значения креатинина и мочевины на 5-е сутки были существенно выше физиологических значений для крыс, и достоверных различий между этими группами выявлено не было. На 7-е сутки уровни креатинина и мочевины в I и II группах снижались до значений физиологических величин, в IV и V – приближались к верхней границе нормы. Однако в III группе значения креатинина и мочеви-

ны были достоверно выше не только по сравнению с контролем, но и по сравнению с I, II и IV группами. К 14-м суткам во всех исследуемых группах показатели креатинина и мочевины находились в пределах нормы.

Таким образом, заблаговременное однократное введение клеток в большой дозе оказывает выраженный противоишемический эффект, тогда как введение высокой дозы клеток на этапе реперфузии оказывало заметное повреждающее воздействие. При введении МСК КМ в низкой дозе на этапе реперфузии значения креатинина и мочевины достоверно не отличались от таковых в контрольной группе (ИРП без введения клеток).

Подтверждением защитного действия превентивного внутривенного введения высоких доз МСК КМ явились данные гистологического исследования почек на 5-е сутки после моделирования ИРП. К указанному сроку при заблаговременном введении МСК КМ (группы I и II) отсутствуют признаки канальцевого некроза, тогда как в группах с введением МСК на этапе реперфузии (III, IV группы) в почке преобладают признаки повреждения канальцев (канальцевый некроз, явления воспалительной инфильтрации), особенно в III группе, где на этапе реперфузии вводили высокую дозу МСК. Гистологическая картина в почке в опытах III и IV группы практически не отличалась от результатов морфологического исследования почки в V группе (контроль).

На модели ИРП почки было исследовано также влияние разных доз и сроков введения МСК КМ на неспецифические показатели иммунитета и абсолютный фагоцитарный показатель нейтрофилов крови. Обнаружено, что у животных с введением МСК КМ за 14 суток до моделирования ИРП (I группа) и с введением МСК КМ в низкой дозе на этапе реперфузии (IV группа) наступает и длительно сохраняется снижение выраженности системной воспалительной реакции по сравнению с контролем (V группа). Уже на 10-е сутки после моделирования ИРП у животных I и IV групп происходит динамичное снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , INF- γ , TNF- α) и повышение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, TGF- β) в сыворотке крови (рис. 1).

По-видимому, снижение выраженности системной воспалительной реакции в организме после введения МСК КМ способствует созданию более благоприятных условий для нормализации функции почки в ранние сроки как после моделирования ИРП, так и в раннем посттрансплантационном периоде в клинике.

Изучение фагоцитарного индекса и абсолютного фагоцитарного показателя в опытах с внутривенным введением МСК КМ при моделировании ИРП почки показало (табл. 3), что введение МСК КМ за 14 суток до моделирования ИРП (I группа) и введение МСК КМ в низкой дозе на этапе реперфузии (IV группа) способствуют повышению неспецифической противoinфекционной резистентности организма по сравнению с контролем.

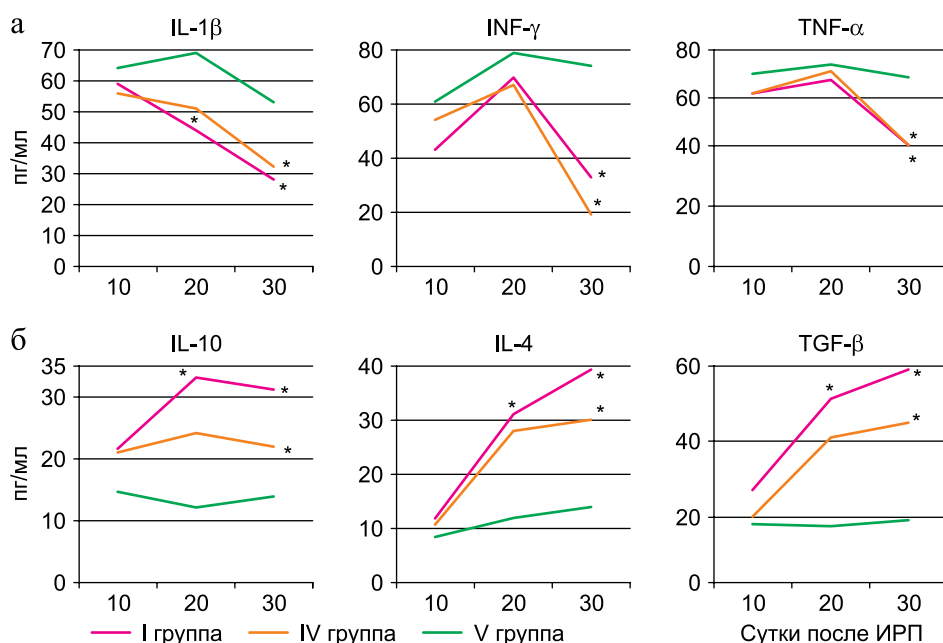


Рис. 1. Динамика провоспалительных (а) и противовоспалительных (б) цитокинов в сыворотке крови у крыс с моделированием ИРП почки (60 минут тепловой ишемии единственной почки). I группа – результат введения МСК КМ за 14 суток до ИРП; IV группа – результат введения низкой дозы МСК КМ на этапе реперфузии; V группа – контроль – влияние моделирования ИРП. * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем

Таблица 3

Результаты измерения фагоцитарного индекса и абсолютного фагоцитарного показателя в опытах с моделированием ИРП почки и введением МСК КМ

Показатели	Группы опытов	Исследуемые сроки после моделирования ИРП	
		На 7–10-е сутки	На 21-е сутки
Фагоцитарный индекс, % (у здоровых крыс 60–70%)	I	65–67	75–80
	II	62–72	74–80
	III	48–58	70–75
	IV	53–62	72–78
	V	45–59	50–60
Абсолютный фагоцитарный показатель, количество микробных тел/ 10^9 л (у здоровых крыс 16632–20316)	I	22665–25336	22570–26310
	II	20145–24342	20748–25267
	III	11123–13724	18248–22436
	IV	13254–18103	20150–25173
	V	11207–14600	16715–19227

Повышение противoinфекционной резистентности сохраняется у крыс не менее 7 месяцев от срока введения МСК КМ, что может служить фактором защиты организма от развития инфекционного процесса.

Таким образом, для эффективной защиты почки от ИРП, а также для осуществления иммуномодуляции и повышения противoinфекционной резистентности организма (реципиента) МСК КМ целесообразно вводить заблаговременно и использовать высокую дозу клеток.

Введение МСК КМ в высокой дозе на этапе реперфузии усиливает ИРП почки. Введение МСК КМ в низкой дозе на этапе реперфузии не оказывает заметного защитного действия при моделировании ИРП почки, но при этом снижает выраженность системной воспалительной реакции и повышает противoinфекционную защиту организма, что очень важно для реципиента в раннем посттрансплантационном периоде. Именно благодаря адаптивным механизмам действия МСК КМ в клинической практике эти клетки обычно используют через 7–10 суток после трансплантации, очевидно, во избежание усиления предсуществующего ишемического повреждения трансплантата.

Влияние МСК КМ на динамику развития морфофункциональных изменений в децентрализованной почке

Возможность коррекции неспецифического воспаления в децентрализованной почке на отдаленных сроках была изучена нами в 5 группах хронических экспериментов на крысах при однократном внутривенном введении высоких и низких доз МСК КМ (2-я серия экспериментов). Динамика некоторых показателей функции децентрализованной почки при использовании высокой или низкой дозы МСК представлена в табл. 4.

В табл. 4 не включены уровни креатинина и мочевины исследуемых животных, так как во всех группах на протяжении 7 месяцев наблюдения они оставались в пределах физиологических значений.

Между тем некоторые канальцевые и клубочковые функции почек при их исследовании в динамике были нарушены в I и II группах, по сравнению с исходными значениями и показателями в IV группе (интактные животные): повышена экскреция натрия с мочой, причем во II группе на фоне индукции регенераторных процессов высокими дозами МСК КМ она была повышена в достоверно большей степени (в 1,5–2 раза), чем в I группе (контроль 1).

Кроме того, и в I группе (модель децентрализации – без введения клеток), но особенно во II группе при введении МСК КМ в высокой дозе в децентрализованной почке на всех сроках наблюдения имела место прогрессирующая протеинурия. Особенно выражена она была во II группе опытов, где к 7 и 10 месяцам достигала значений $12,6 \pm 2,4$ и $15,1 \pm 1,4$ мг/сут/100 г массы животного соответственно. В III группе (модель децент-

Таблица 4

Некоторые показатели выделительной функции децентрализованной почки в разных экспериментальных группах

Показатели	Группы	Исходные значения	Сроки наблюдения (месяцы)			
			1	3	5	7
Диурез, мл/сут/100 г	I (контроль 1)	2,2 ± 0,15	3,75 ± 0,7*	2,7 ± 0,1	2,4 ± 0,35	2,0 ± 0,3
	II		3,8 ± 0,2**	3,7 ± 0,2*	2,05 ± 0,2	1,76 ± 0,2*
	III		3,6 ± 0,25	2,4 ± 0,17	2,35 ± 0,2	2,25 ± 0,1
	IV (контроль 2)		2,3 ± 0,3	2,5 ± 0,1	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,1
	V (контроль 3)		2,45 ± 0,2	2,5 ± 0,3	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,1
Экскреция натрия с мочой, ммоль/сут/100 г	I (контроль 1)	0,15 ± 0,05	0,29 ± 0,01*	0,30 ± 0,02*	0,29 ± 0,05*	0,29 ± 0,02*
	II		0,26 ± 0,07*	0,40 ± 0,04**	0,41 ± 0,05**	0,41 ± 0,05**
	III		0,24 ± 0,01	0,20 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,19 ± 0,03
	IV (контроль 2)		0,16 ± 0,05	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,18 ± 0,04
	V (контроль 3)		0,17 ± 0,05	0,16 ± 0,07	0,16 ± 0,02	0,15 ± 0,08
Экскреция белка с мочой, мг/сут/100 г	I (контроль 1)	0,5 ± 0,4	1,7 ± 0,3*	2,2 ± 0,7*	3,2 ± 0,2*	3,6 ± 0,5*
	II		1,6 ± 0,05**	7,2 ± 0,1**	10,3 ± 2,7**	12,6 ± 2,4**
	III		1,8 ± 0,2*	2,0 ± 0,2*	1,25 ± 0,3 [#]	1,06 ± 0,2 [#]
	IV (контроль 2)		0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,3
	V (контроль 3)		—	—	—	—

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением показателя; [#] – $p < 0,05$ по сравнению с контролем 1 на том же сроке исследования.

рализации + введение МСК КМ в низкой дозе) экскреция белка с мочой вначале была незначительной, но достоверно выше по сравнению с фоновыми значениями. На ранних сроках наблюдения (1–3-й месяц) этот показатель не отличался от аналогичного показателя в I и II группах. Однако начиная с 5-го месяца экскреция белка с мочой становилась достоверно ниже по сравнению с I группой. В IV группе выраженных отклонений от исходного уровня обнаружено не было, а в V группе (интактные животные + аутологичные МСК КМ) белок в моче не выявлялся. Более выраженные нарушения канальцевых (экскреция Na) и клубочковых функций (протеинурия) во II группе опытов по сравнению с другими исследуемыми группами были подтверждены путем динамического изучения морфологического состояния почек на 3, 5 и 7-м месяцах. Оказалось, что хирургическая децентрализация почки и активация иммунного воспаления (I группа опытов) сами по себе не приводят к тяжелым структурным изменениям в почке по сравнению с контролем 2 (IV группа). В почке на всех исследуемых сроках отмечается незначительно выраженное полнокровие капиллярных петель и повышенная инфильтрация части клубочков воспалительными клетками. Эпителий извитых канальцев в состоянии белковой дистрофии, отмечаются очаговые перитубулярные и перигломерулярные лимфоцитарные инфильтраты. Во II группе, где наряду с децентрализацией почки проводилось однократное внутривенное введение высоких доз аутологичных МСК КМ, морфологические признаки тубулоинтерстициальной нефропатии становились отчетливо выраженными (рис. 2).

При гистологическом исследовании в отдельных клубочках отмечаются клетки воспалительного инфильтрата (лимфоциты, полиморфно-ядерные лейкоциты); эпителий извитых канальцев в корковом слое и собирательных трубочек в мозговом слое на всех сроках эксперимента в состоянии белковой дистрофии; часть клубочков и канальцев расширена, выстлана уплощенным эпителием и заполнена гомогенной белковой эозинофильной жидкостью (рис. 2). Количество таких канальцев и собирательных трубочек увеличивается по мере увеличения сроков наблюдения: канальцы дилатированы и заполнены белковыми массами (по-видимому, типа белка Тамма–Хорсфалла).

Отмечаются также умеренно выраженные перитубулярные, перигломерулярные лимфоцитарные инфильтраты, что позволяет рассматривать их как проявление мембранозной гломерулопатии с признаками очагового тубулоинтерстициального склероза (рис. 3, а) и развивающегося склероза клубочков (рис. 3, б).

Таким образом, однократное введение аутологичных МСК КМ в высокой дозе после децентрализации почки, даже при отсутствии фактора гистонесовместимости, индуцирует в почке изменения, типичные для аллогенной трансплантации на отдаленных сроках, которые обычно возникают в клинике при длительном применении иммуносупрессивных

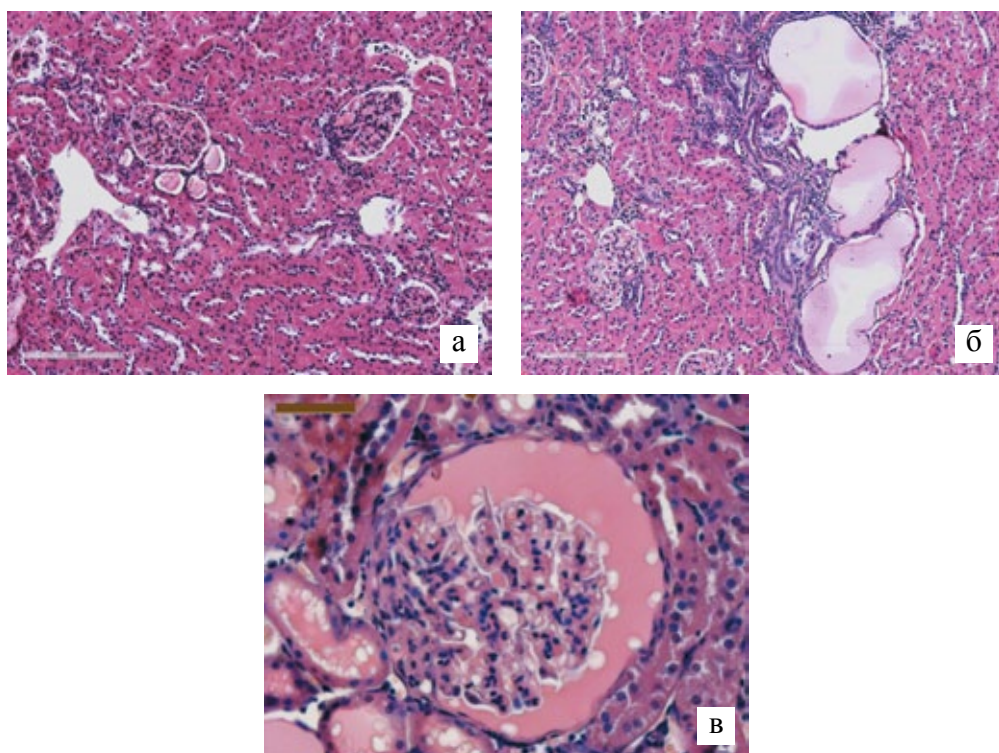


Рис. 2. Морфологические изменения в ткани децентрализованной почки после однократного введения МСК КМ в дозе $3,0-5,0 \times 10^6$ клеток:
а – через 3 мес., $\times 100$; б – через 5 мес., $\times 400$; в – через 7 мес., $\times 400$.
Окраска гематоксилином и эозином

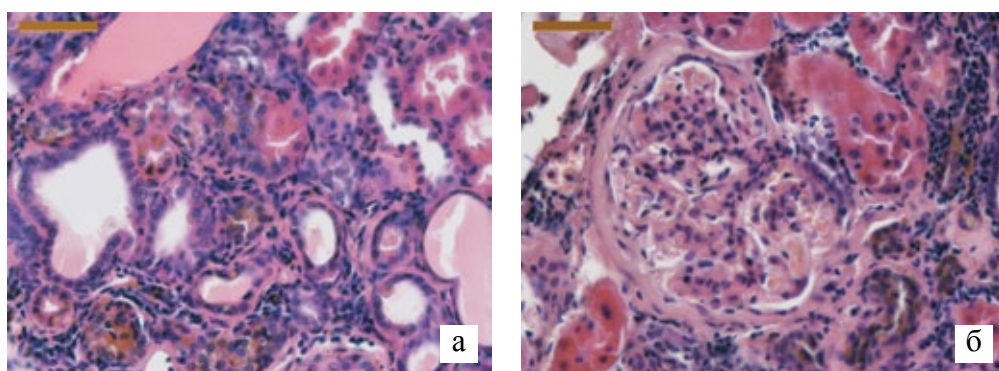


Рис. 3. Морфологическое состояние почек через 10 месяцев после моделирования АТП и однократного введения МСК КМ в дозе $3,0-5,0 \times 10^6$ клеток:
а – клеточная инфильтрация, $\times 400$; б – склероз клубочков, $\times 400$.
Окраска гематоксилином и эозином

препаратов или воздействию на почку других факторов, не связанных с иммуносупрессией.

Между тем при введении низкой дозы МСК КМ ($0,3-0,5 \times 10^6$ клеток) после децентрализации почки на всех исследуемых сроках наблюдений у животных III группы (вплоть до 7 месяцев) результат был иным. Деструктивные изменения почечной ткани либо отсутствовали, либо встречались отдельные (редкие) очаги клеточной инфильтрации (рис. 4), без выраженных изменений функционального состояния почек, аналогичные результаты имели место в IV и V группах.

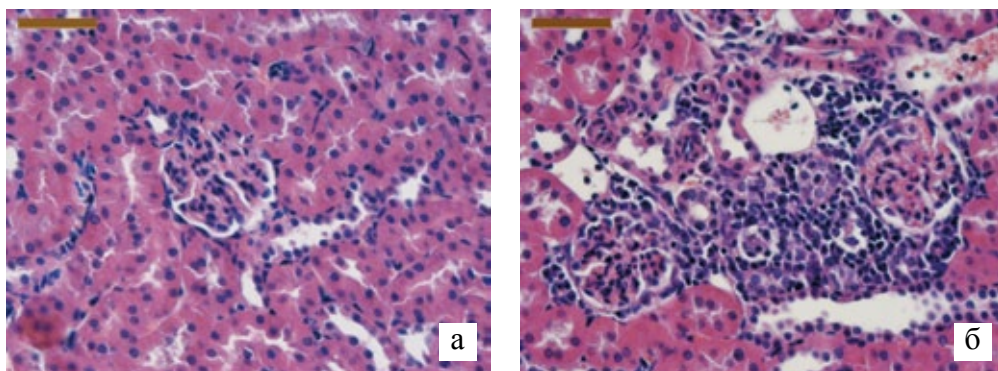


Рис. 4. Морфологическое состояние почек через 7 месяцев после моделирования АТП и однократного введения МСК КМ в дозе $(0,3-0,5) \times 10^6$ клеток:

**а – нормальная структура почечной ткани, $\times 400$;
б – отдельные очаги клеточной инфильтрации, $\times 400$.
Окраска гематоксилином и эозином**

Полученные данные о позитивном влиянии внутривенного однократного введения МСК КМ в низкой дозе на морфофункциональные показатели децентрализованной почки на отдаленных сроках находятся в соответствии с результатами, представленными в работе [Franquesa et al., 2012]. После пересадки почки у крыс и введения МСК КМ в той же дозе ($0,3-0,5 \times 10^6$ клеток) и в аналогичные сроки в течение 6 месяцев наблюдали устранение протеинурии и отмечали лишь минимальные проявления интерстициального фиброза, атрофии канальцев и клеточной инфильтрации, что может являться следствием иммуно- и геномодуляции, повышения уровня противовоспалительных цитокинов, а также ингибирования иммунного повреждения трансплантата используемыми МСК КМ.

Таким образом, децентрализация почки является фактором, сенсibiliзирующим ткань почки к токсическому повреждению, а при длительном применении препаратов (например, иммуносупрессоров), даже в терапевтически допустимых дозах, становится причиной их токсического

и ускоренного повреждения, сокращающего сроки функционирования трансплантата. Заметим, что вышеописанные морфологические изменения, возникшие в децентрализованной почке после введения МСК КМ в высокой дозе, соответствуют именно тем токсическим изменениям в этом органе, которые наступают при хроническом отравлении организма солями тяжелых металлов [Митчиев А.К., 2015].

Проведенные исследования показали, что МСК КМ при однократном внутривенном введении в низкой дозе тормозят развитие иммунного воспаления и процессов склерозирования в децентрализованной почке, что приводит к увеличению сроков ее функционирования. Аналогичные результаты были получены в работе Peng et al., 2013, в которой показано, что трансплантация почки пациенту на фоне применения МСК КМ сопровождается снижением нефротоксичности Циклоспорина А и позволяет снизить эффективную дозу препарата при проведении иммуносупрессивной терапии.

Выводы

1. При моделировании ишемически-реперфузионного повреждения почек внутривенное введение высоких доз МСК КМ ($3,0\text{--}5,0 \times 10^6$ клеток) за 14 или 7 суток до моделирования этого состояния оказывает защитное противоишемическое действие на морфофункциональное состояние почки.
2. Введение МСК КМ на этапе реперфузии в высокой дозе в отличие от низкой дозы МСК КМ ($0,3\text{--}0,5 \times 10^6$) усиливает негативное воздействие ишемически-реперфузионного повреждения на морфофункциональное состояние почки.
3. Предварительное внутривенное введение МСК КМ в высокой дозе и введение МСК КМ в низкой дозе на этапе реперфузии корректирует системные нарушения иммунитета после ишемически-реперфузионного повреждения почки, что выражается в снижении уровня провоспалительных цитокинов и в повышении уровня противовоспалительных цитокинов, а также в повышении фагоцитарной активности нейтрофилов.
4. Модель децентрализации (денервации – делимфатизации) почки, разработанная и изученная в хронических экспериментах на животных, пригодна для контроля морфофункциональных изменений в почке на отдаленных сроках.
5. Одним из ведущих механизмов развития морфофункциональных нарушений в почке на отдаленных сроках после ее децентрализации (денервации – делимфатизации) является сопутствующее хроническое воспаление, которое сенситизирует ткань почки к повреждающему действию различных неспецифических факторов.

6. При моделировании денервации – делимфатизации почки однократное внутривенное введение низкой дозы МСК КМ тормозит развитие морфофункциональных повреждений почки в отличие от высокой дозы МСК КМ, которая способствует ускоренному развитию в ней патологических процессов.

Практические рекомендации

Экспериментальную модель ишемически-реперфузионного повреждения целесообразно использовать для исследования различных корригирующих воздействий на морфофункциональную структуру почки.

Экспериментальную модель «денервация – делимфатизация почки» допустимо использовать для исследования динамики развития морфофункционального повреждения почки в хроническом эксперименте.

Защиту почки при трансплантации от воздействия неспецифических повреждающих факторов целесообразно осуществлять путем внутривенного введения МСК КМ в адекватной дозе. Для защиты от последствий ИРП почки следует при возможности превентивно вводить высокую дозу МСК КМ (за 14 суток до ишемически-реперфузионного повреждения), а низкую дозу клеток – на этапе реперфузии.

Введение МСК КМ в высокой дозе может быть рекомендовано для моделирования морфофункциональных повреждений при децентрализации почки для изучения и поиска адекватных корригирующих воздействий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Meshcherin S., Onischenko N., Rasulov M. et al. Effects of mesenchymal stromal cells bone marrow (MSC) at ischemia-reperfusion injury of kidneys // *3rd ESOT Basic Science Meeting and 13th TTS Basic Science Symposium Abstract Book*. – 2013. – P. 145.
2. Онищенко Н.А., Мещерин С.С., Расулов М.Ф. и др. Коррекция ишемически-реперфузионного повреждения почек и возникающих системных нарушений иммунитета с помощью МСК // *1-й Национальный Конгресс по регенеративной медицине. Материалы конгресса*. – М., 2013. – С. 190.
3. Onishchenko N.A., Meshcherin S.S., Rasulov M.F. et al. Different effects of MSC – using at modeling of non-specific factors of kidney rejection // *Mesenchymal stem cells in solid organ transplantation 5th expert meeting Clinical Research Center for Rare Diseases «Aldo e CeleDaccò»*. – 2014. – P. 11.
4. Мещерин С.С., Расулов М.Ф., Баранова О.В. и др. Эффекты индукционной терапии клетками костного мозга при моделировании неспецифических факторов отторжения почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 245.
5. Мещерин С.С., Онищенко Н.А., Баранова О.В. и др. Влияние аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга

- на формирование противоишемической резистентности почек // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 4. – С 46–53.
6. Мещерин С.С., Онищенко Н.А., Ильинский И.М. и др. Влияние разных доз МСК костного мозга на признаки неспецифического повреждения почек при трансплантации в отдаленные сроки (экспериментальное исследование) // *2-й Национальный Конгресс по регенеративной медицине. Материалы конгресса*. – М., 2015. – С. 115–116.
 7. Онищенко Н.А., Мещерин С.С., Ильинский И.М., Севастьянов В.И. Влияние мезенхимальных стволовых клеток костного мозга на развитие посттрансплантационных изменений в почке // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – № 1. – С. 45–52.
 8. Мещерин С.С., Онищенко Н.А., Ильинский И.М. и др. Влияние разных доз МСК костного мозга на развитие признаков неспецифического повреждения почек при моделировании аутотрансплантации в отдаленные сроки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – С. 201.
 9. Онищенко Н.А., Мещерин С.С., Алексеева Л.С., Севастьянов В.И. Модель хронической трансплантационной нефропатии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2016. – Т. 60. – № 2. – С. 112–117.
 10. Пат. 2557701 РФ, МПК G09B 23/28. Способ моделирования посттрансплантационных изменений в почке / М.Ф. Расулов, С.С. Мещерин, П.В. Аврамов, А.О. Никольская, Д.А. Великий, Н.А. Онищенко; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2014122427/14; заявл. 03.06.2014.; опубл. 27.07.2015. Бюл. 21.

Список сокращений

IL-1 β	– интерлейкин 1-бета
IL-4	– интерлейкин 4
IL-10	– интерлейкин 10
INF- γ	– интерферон-гамма
TNF- α	– фактор некроза опухолей альфа
TGF- β	– тканевой фактор роста бета
ИРП	– ишемически-реперфузионное повреждение
МСК КМ	– мезенхимальные стромальные клетки костного мозга
ИФА	– иммуноферментный анализ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Муминов И.И., Шевченко А.О.

Трансплантация сердца является признанным методом лечения с доказанной эффективностью у пациентов с конечной стадией сердечной недостаточности. В последние годы в нашей стране в силу значительного и многократного увеличения числа операций по пересадке донорского сердца, а также благодаря снижению периоперационной смертности и улучшению ближайших клинических результатов трансплантации возросло и продолжает увеличиваться число пациентов, живущих с трансплантированным сердцем [Готье С.В. и соавт., 2014, 2016].

Несмотря на достижения и существенный прогресс в лечении реципиентов, продолжительность и качество жизни пациентов в отдаленные сроки после трансплантации в значительной степени зависят от развития осложнений, в первую очередь – хронического отторжения трансплантата, злокачественных опухолей, болезни коронарных артерий трансплантированного сердца [Готье С.В. и соавт., 2014; Шумаков В.И., 2008; Buell J.F. et al., 2005].

Среди факторов, влияющих на выживаемость пациентов, большое значение имеет подбор адекватной фармакотерапии. Особенностью реципиентов трансплантированного сердца является потребность в постоянной иммуносупрессии. Учитывая, что иммуносупрессивные препараты, используемые для профилактики и лечения отторжения, обладают узким терапевтическим диапазоном, для снижения риска нежелательных взаимодействий лекарственных средств у пациентов с трансплантированным сердцем с особой осторожностью подходят к решению вопроса обоснованности, безопасности дополнительного назначения лекарств.

В последние годы появились данные о том, что назначение препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) в составе комплексной посттрансплантационной терапии является эффективным профилактическим средством, позволяющим улучшить прогноз у пациентов, перенесших трансплантацию сердца [Шевченко А.О. и соавт., 2013; Clarke N.W., 2012; Kittleston M.M., Kobashigawa J.A., 2013; Stein W. et al., 2011].

Статины обладают не только гиполипидемическим действием, блокируя эндогенный синтез холестерина в гепацитах и снижая концентрацию холестерина в крови. Они также снижают активность воспаления, что проявляется в понижении концентрации С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, растворимого рецептора ИЛ-2R; обладают иммуномодулирующими свойствами: подавляют активность натуральных киллеров, экспрессию моноцитами тканевого фактора, улучшают функции эндотелия коронарных сосудов трансплантированного сердца и др.

Множественные позитивные эффекты статинов при трансплантации сердца, обнаруживаемые в экспериментальных, а также подтвержденные в отдельных клинических исследованиях, требуют изучения [Harken A.H. et al., 2014; Fildes J.E. et al., 2008; Som R. et al., 2014]. Потенциальное взаимодействие статинов с иммуносупрессивной терапией, риск побочных эффектов у реципиентов с трансплантированным сердцем также изучены недостаточно.

Цель исследования

Определить клиническую эффективность и безопасность применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с трансплантированным сердцем.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинические и лабораторные данные пациентов до и после трансплантации сердца и оценить ближайшие и отдаленные клинические результаты трансплантации.
2. На основании клинических данных и динамики биохимических показателей оценить переносимость и безопасность применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии у пациентов с трансплантированным сердцем; проанализировать влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на уровень такролимуса в крови реципиентов.
3. Изучить динамику показателей липидного профиля: уровня общего холестерина (ОХс), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП), триглицеридов (ТГ) и оценить гиполипидемический эффект статинов у реципиентов сердца.
4. Охарактеризовать противовоспалительное и иммуномодулирующее действие статинов на основании оценки динамики биомаркеров воспаления (С-реактивного белка), воспаления и костимуляции лимфоцитов – растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L), неоангиогенеза – плацентарного фактора роста (PlGF).

5. Оценить влияние статинов на риск развития нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца.

Научная новизна

Впервые в проспективном исследовании репрезентативной группы пациентов доказана клиническая эффективность и безопасность применения статинов у реципиентов трансплантированного сердца, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию.

Доказано и объективно оценено влияние препаратов статинов на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации.

Новыми являются данные об отсутствии влияния ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на концентрацию такролимуса в крови реципиентов.

Новыми являются данные о наличии статистически значимой связи концентрации растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) и С-реактивного белка (СРБ) в крови пациентов с трансплантированным сердцем с приемом препаратов статинов и отсутствие таковой для плацентарного фактора роста (PlGF).

Впервые охарактеризованы независимость и последовательность проявления противовоспалительного (2 недели), иммуномодулирующего (12 недель), гиполипидемического (4–6 недель) эффектов препаратов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с трансплантированным сердцем.

Определены эффективные сроки назначения статинов: доказано, что назначение реципиентам препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в ранние сроки (30 дней) после трансплантации сердца способствует улучшению выживаемости в отдаленные (2–5 лет) сроки после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлено снижение частоты посттрансплантационных сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца на фоне лечения препаратами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, что позволяет рассматривать данную группу препаратов как неотъемлемую часть комплексной терапии пациентов с трансплантированным сердцем.

Полученные в настоящей работе данные о снижении концентрации в крови реципиентов биомаркеров воспаления и активации (костимуляции) лимфоцитов, потенциально значимых при развитии сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца, могут служить объективным патогенетическим обоснованием клинической эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии пациентов с трансплантированным сердцем.

Доказана безопасность применения препаратов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца, длительно получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию.

Практическое значение имеют данные сравнительного анализа, подтверждающие клиническую эффективность трех различных препаратов статинов у реципиентов сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы пациентами с трансплантированным сердцем на фоне длительной комбинированной иммуносупрессивной терапии не вызывает побочных эффектов, изменения биохимических показателей функции печени и не влияет на концентрацию такролимуса в крови в течение 48 недель наблюдения.
2. У пациентов с трансплантированным сердцем, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы оказывает гипогликемический и иммуномодулирующий эффекты, которые проявляются изменением концентрации показателей обмена липидов, специфических биомаркеров воспаления и костимуляции лимфоцитов в крови реципиентов, вне зависимости один от другого.
3. Применение препаратов ГМГ-КоА-редуктазы в составе комплексной посттрансплантационной терапии реципиентов сердца связано с улучшением отдаленных клинических результатов трансплантации: увеличением выживаемости без нежелательных событий, уменьшением частоты и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в работе консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Красноярск); КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); в 1-м кардиологическом отделении ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург); в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании 322 пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, в возрасте от 12 до 74 ($46,6 \pm 1,5$) лет, из них 283 (87,9%) мужчины и 39 (12,1%) женщин, которым в период с января 2010 года по декабрь 2014 года в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова была выполнена операция трансплантации сердца (ТС). Операции производились с использованием бикавальной (63 трансплантации сердца), биатриальной (217 трансплантаций сердца) методик и модифицированной методики В.И. Шумакова (55 трансплантаций сердца).

Основным показанием для трансплантации сердца явилась терминальная декомпенсированная сердечная недостаточность IIБ–III стадии (по классификации Василенко–Стражеско), с выраженным ограничением физической активности (III–IV ФК по классификации NYHA) на фоне максимально переносимой медикаментозной терапии, ожидаемой средней продолжительностью жизни, не превышающей 2 года. Расчет ожидаемой продолжительности жизни производился с помощью Сиэттлской прогностической модели оценки риска смерти у больных сердечной недостаточностью (The Seattle Heart Failure Model, SHFM). У 198 больных была генетически детерминированная, перипортальная или развившаяся в исходе инфекционного миокардита дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 101 больного – ИБС (постинфарктный кардиосклероз или ишемическая кардиомиопатия), в 11 случаях – гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), в 9 – рестриктивная кардиомиопатия (РКМП).

Обследование и лечение пациентов производилось в специализированных подразделениях ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова.

Все реципиенты проходили плановое обследование, включающее: анализ жалоб и анамнеза заболевания, клинический осмотр, термометрию, лабораторные и инструментальные методы исследования. Неинвазивные методы диагностики включали: электрокардиографию в 12 отведениях, эхокардиографию, нагрузочную пробу, ультразвуковую доплерографию сосудов.

Выполнение эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) проводилось на 5–7-е сутки, затем на 17–20-е сутки после ТС, в последующем – при плановом обследовании или по показаниям. Верификацию острого клеточного и антителоопосредованного отторжения производили на основании гистологического, иммуногистохимического исследования образцов эндомиокардиальных биоптатов. Пациентам ежегодно или по показаниям проводилось коронароангиографическое исследование. При верификации наличия стенозов коронарных артерий оценивалась локализация поражения и степень сужения в каждой из ветвей коронарных артерий.

Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую комбинацию ингибиторов кальциневрина (такролимус) и цитостатиков (микофенолата мофетил или микофеноловая кислота), а также варьирующие дозы преднизолона перорально, в зависимости от сроков после операции и частоты эпизодов отторжения трансплантата.

Концентрацию С-реактивного белка определяли методом иммунотурбидиметрии с усилением частицами латекса (наборы реагентов «DiaSys», Германия), методом иммуноферментного анализа измеряли концентрацию плацентарного фактора роста – PIGF (наборы реагентов «R&D»), sCD40L (наборы реагентов «eBioscience», «Bender MedSystems», Австрия).

Измерение концентрации такролимуса в плазме крови проводили автоматизированным методом (анализатор ARCHITECT i2000, набор реагентов ARCHITECT Tacrolimus Kit, Abbott, США).

Анализ и обработка данных производились с помощью пакета прикладных программ для научно-технических расчетов *IBM SPSS STATISTICS 20* (*IBM SPSS Inc., США*). В качестве критерия проверки нормальности выборки использовался критерий Шапиро–Уилка. Анализ результатов представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD), верхней и нижней границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для параметрических и в виде медианы и интерквартильного размаха для непараметрических переменных. При сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Вилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни или Краскала–Уоллиса. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки выживаемости без нежелательных событий применялся метод регрессионного анализа выживаемости Каплана–Майера; для сравнительного анализа – логранговый (log-rank) критерий; для расчета относительного риска развития нежелательных событий – регрессионный анализ по Коксу.

Результаты исследования

В период с января 2010 года по декабрь 2014 года в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова было выполнено 335 операций ортотопической трансплантации сердца 322 больным с терминальной сердечной недостаточностью. Средняя ожидаемая продолжительность жизни больных терминальной сердечной недостаточностью из листа ожидания, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца, рассчитанная с помощью Сиэттлской прогностической модели SHFM, составила $1,2 \pm 0,6$ года. 278 пациентов удовлетворяли критериям включения в исследование. После рандомизации в основную группу и группу сравнения было включено 71 и 207 реципиентов трансплантированного сердца соответс-

твенно. Достоверных различий между группами в антропометрических, демографических, клинических и лабораторных показателях выявлено не было, что свидетельствует об однородности сформированных групп и возможности проведения проспективного сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Рандомизация и сравнительный анализ реципиентов сердца, включенных в группу сравнения и группу получающих статины

В исследование не включались реципиенты сердца, у которых в течение первых четырех недель после трансплантации сердца был летальный исход, имеющие признаки почечной недостаточности (содержание креатинина в крови > 3 мг/дл), пациенты, которым была выполнена АВ0-несовместимая трансплантация сердца, а также реципиенты, которые принимали циклоспорин в составе иммуносупрессивной терапии.

Изучение клинической эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) у реципиентов трансплантированного сердца соответствовало дизайну открытого рандомизированного проспективного исследования (рис. 1).

Достоверных различий по среднему возрасту, полу, процентному соотношению основных заболеваний, определивших показания для трансплантации сердца, доле пациентов с сахарным диабетом, курящих и перенесших ранее острое нарушение мозгового кровообращения, выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика реципиентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Группа основная	Группа сравнения
Количество пациентов, n	71	207
Возраст, лет:		
Ср. зн. $\pm$ ст. откл.	$45 \pm 13,2$	$46 \pm 13,4$
Диапазон вариаций	от 20 до 74	от 18 до 73
Пол: мужчины, n (%)	58 (81,6)	187 (90,3)
Исходный диагноз, n (%):		
ДКМП	46 (64,8)	123 (59,4)
ИБС	23 (32,4)	76 (36,7)
ГКМП	2 (2,8)	8 (3,9)
Табакокурение, n (%)	18 (25,4)	42 (20,3)
Сахарный диабет, n (%)	11 (15,5)	19 (9,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (4,2)	11 (5,3)

Примечание. Для всех показателей различия между группами недостоверны ($p > 0,05$).

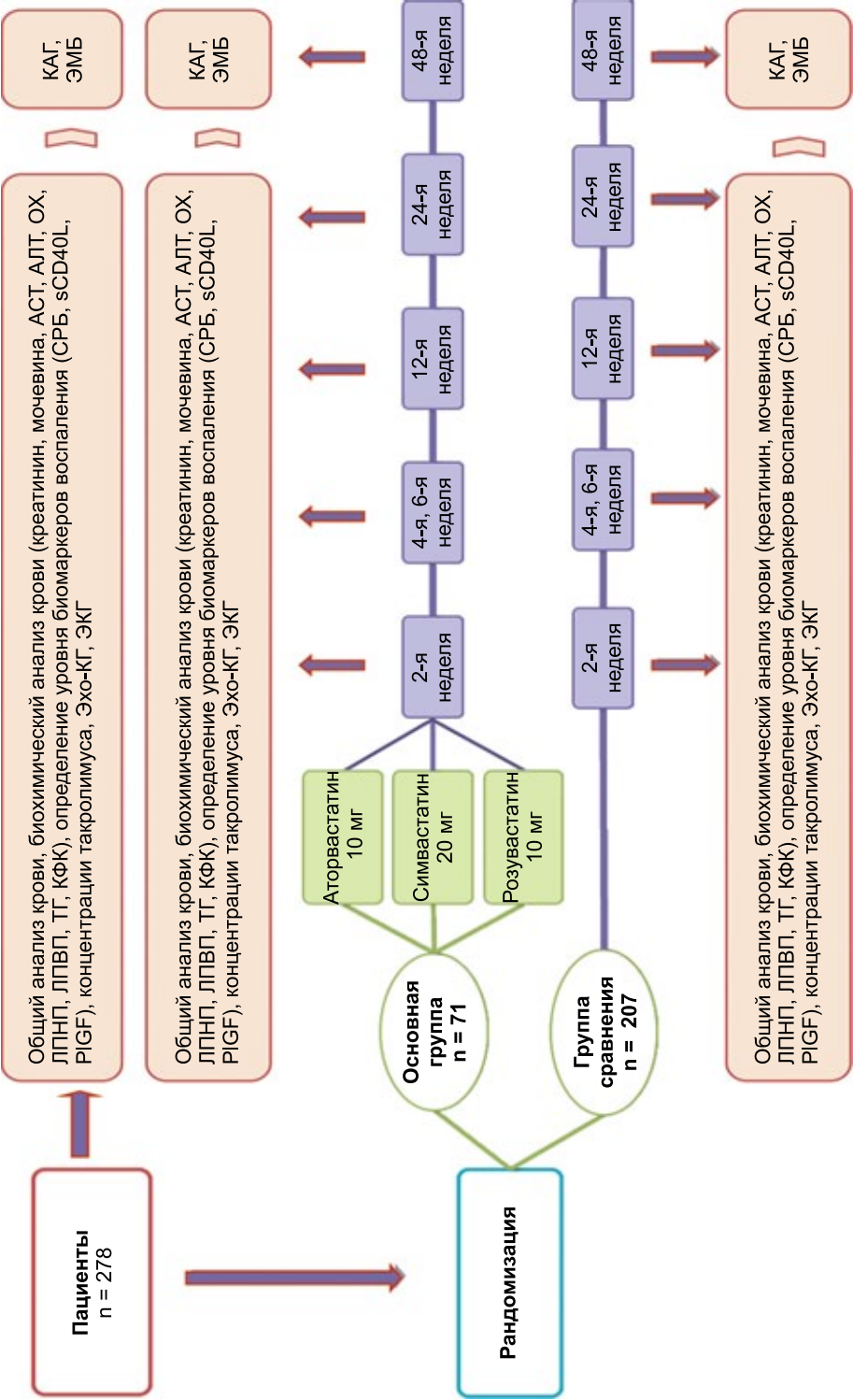


Рис. 1. Дизайн исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Сравнительный анализ рутинных клинических биохимических показателей показал, что достоверных различий в уровнях глюкозы, общего белка, общего билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, мочевины, креатинина, общего холестерина, Хс липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, а также в средних уровнях С-реактивного белка, растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) и плацентарного фактора роста PlGF в основной группе и группе сравнения не отмечалось.

Средний период времени после операции трансплантации сердца до рандомизации составил $34,5 \pm 5,8$ дня. В течение этого периода было выполнено в среднем $3,2 \pm 1,4$ эндомикардиальных биопсии у одного пациента.

После рандомизации оказалось, что при первичной эндомикардиальной биопсии признаки острого отторжения сердечного трансплантата были выявлены у 21 пациента (29,6%) из основной группы, и 43 (20,8%) – из группы сравнения. При проведении первичного коронароангиографического исследования признаки патологических изменений были выявлены у 25 (35,2%) пациентов основной группы и 49 (23,7%) пациентов группы сравнения. В обоих случаях сравнительный анализ не выявил достоверных различий между группами ($p = 0,021$ и $p = 0,052$ соответственно, табл. 2 и 3).

Из числа пациентов, составивших основную группу, 21 пациент принимал аторвастатин 10 мг в сутки, 11 пациентов – симвастатин 20 мг в сутки, 39 пациентов – розувастатин 5 мг в сутки. Сравнительная характеристика пациентов основной группы, принимающих разные препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, показала отсутствие достоверных различий по демографическим, клиническим и лабораторным параметрам.

Оценка безопасности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, проводимая по результатам промежуточных обследований на 2, 4,

Таблица 2

Патологические изменения, выявленные в миокарде трансплантата при первичной эндомикардиальной биопсии у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n = 71)	Группа сравнения (n = 207)
ОКО 1А	14 (19,7%)	29 (14,0%)
ОКО 1В	2 (2,8%)	2 (1,0%)
АОО	2 (2,8%)	5 (2,4%)
АОО + ОКО 1А	3 (4,2%)	7 (3,4%)

Примечание. Для всех показателей различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$). ОКО – острое клеточное отторжение сердечного трансплантата; АОО – острое антителоопосредованное отторжение сердечного трансплантата.

Таблица 3

Патологические изменения, выявленные при первичном коронароангиографическом исследовании у реципиентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n = 71)	Группа сравнения (n = 207)
TIMI 1–2	4 (5,6%)	14 (6,8%)
Стенозы <50%	13 (18,3%)	20 (9,7%)
Стенозы >50%	8 (11,3%)	15 (7,3%)

Примечание. Для всех показателей различия между группами статистически недостоверны ($p > 0,05$). TIMI – количественный показатель, характеризующий скорость коронарного кровотока, впервые примененный в одноименном исследовании TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction).

6 и 12-й неделе после начала терапии и в отдаленные сроки, показала стабильность клинических и лабораторных данных у пациентов основной группы и группы сравнения. За период исследования отмечался один случай появления миалгии у пациента, принимающего препарат розувастатин в течение 3 месяцев, не сопровождающийся повышением печеночных трансаминаз и КФК. После отмены препарата миалгия сохранялась; впоследствии выяснилось, что генез миалгии не был связан с приемом данной группы препаратов.

Анализ влияния ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на уровень такролимуса показал, что концентрация такролимуса в крови у пациентов основной группы, принимающих статины, и пациентов группы сравнения статистически не различалась в течение всего длительного периода – 48 недель наблюдения (рис. 2).

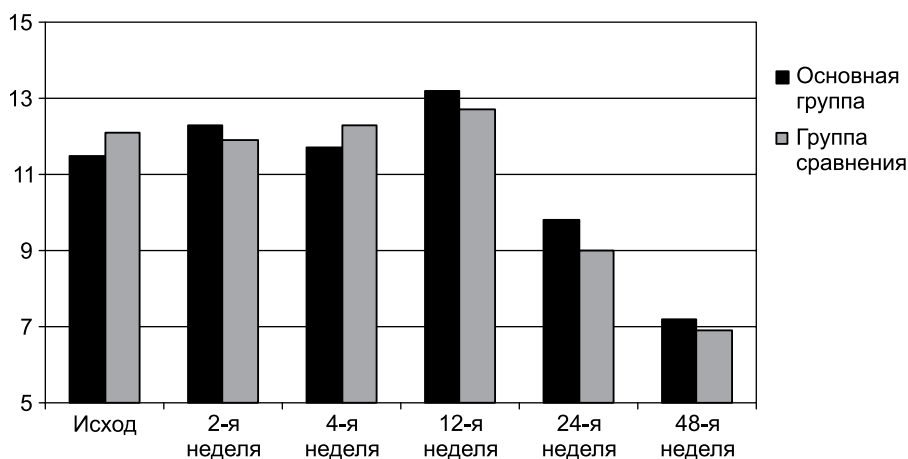


Рис. 2. Динамика концентраций такролимуса у реципиентов сердца в основной группе и группе сравнения

Анализ гиполипидемического и плейотропных эффектов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с трансплантированным сердцем

На фоне приема препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов через 4–6 недель отмечалось статистически значимое снижение среднего уровня ОХс на 13% (рис. 3), а также ХсЛПНП на 23% (рис. 4).

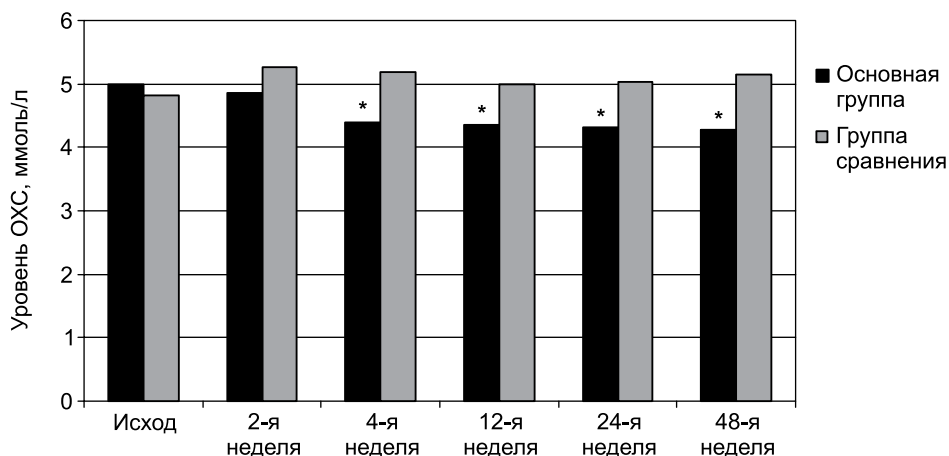


Рис. 3. Динамика уровня общего холестерина в основной группе реципиентов, получающих статины, и не получающих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (группа сравнения).
* – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем

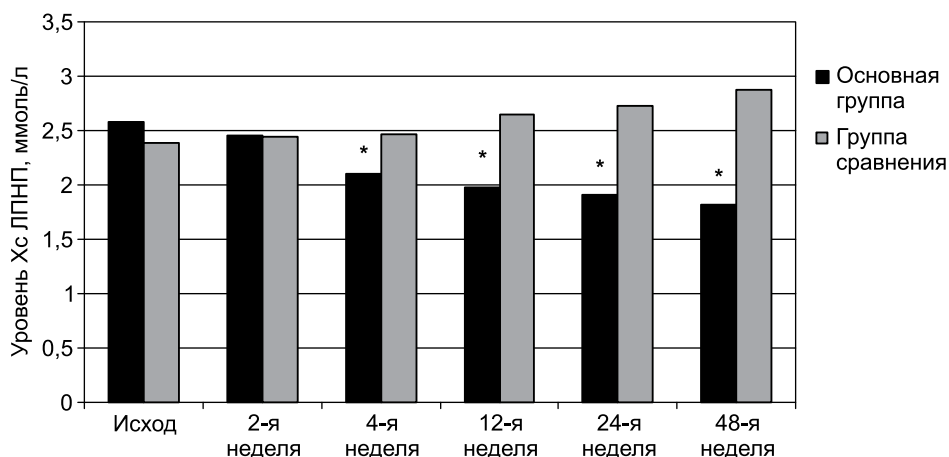


Рис. 4. Динамика уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в основной группе реципиентов, получающих статины, и не получающих ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (группа сравнения).
* – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем

Уровни ХсЛПВП и триглицеридов достоверно не изменились. В группе сравнения достоверных изменений показателей обмена липидов не выявлено.

Последующий анализ динамики показателей липидного спектра через 6 месяцев и 48 недель после начала терапии показал, что длительный прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сопряжен с достоверно более низким уровнем общего холестерина, ХсЛПНП по сравнению с пациентами, не принимающими ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Более того, у пациентов основной группы к 24-й неделе наблюдения имела место тенденция к снижению уровня триглицеридов и повышению уровня ХсЛПВП, в обоих случаях не достигшая уровня статистической значимости ($p = 0,051$ и $p = 0,053$ соответственно). У пациентов группы сравнения, не принимавших статины, напротив, имела место тенденция к повышению уровня триглицеридов к 48-й неделе наблюдения.

Для оценки противовоспалительного и иммуномодулирующего действия препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца основной группы и группы сравнения проводили сравнительный анализ динамики концентраций биомаркеров, потенциально значимых в развитии васкулопатии трансплантата.

В группе пациентов, принимающих препараты статинов, исходный уровень СРБ составил $11,4 \pm 3,3$ мг/л (в группе сравнения – $12,5 \pm 2,9$ мг/л), через 2 недели после начала приема препаратов уровень снизился на 33% и составил $7,6 \pm 3,2$ мг/л (при сравнении с исходным уровнем $p < 0,05$); через 6 недель – $6,9 \pm 3,1$ мг/л, через 12 недель – $6,5 \pm 2,9$ мг/л, через 24 и 48 недель – $6,3 \pm 2,1$ и $5,4 \pm 2,6$ мг/л соответственно (рис. 5).

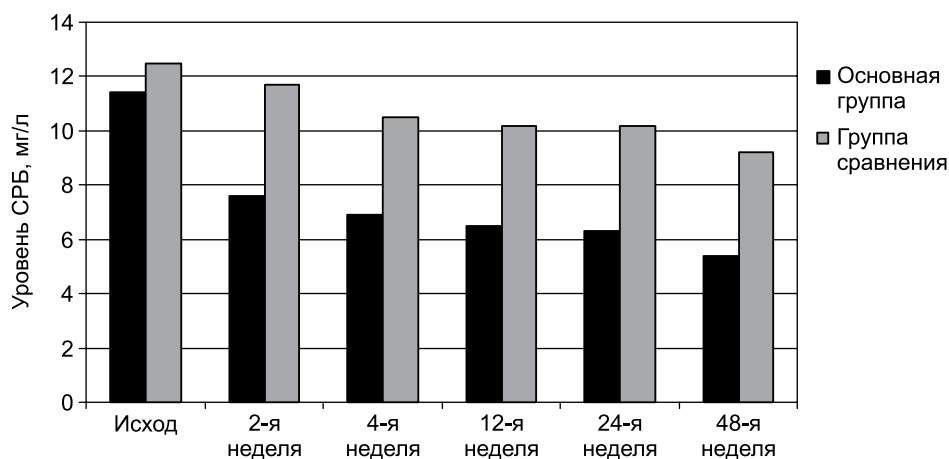


Рис. 5. Динамика уровня С-реактивного белка у реципиентов сердца, принимающих (основная группа) и не принимающих препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (группа сравнения)

К концу периода наблюдения (через 48 недель от начала приема препаратов) имело место выраженное снижение концентрации интегрального биомаркера воспаления СРБ ($p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем). У пациентов группы сравнения столь значимой динамики уровня СРБ не наблюдалось: концентрация биомаркера составила $11,7 \pm 3,3$ мг/л через 2 недели; $10,5 \pm 2,9$ мг/л через 6 недель; $10,2 \pm 3,1$ мг/л через 12 недель; $10,0 \pm 2,6$ и $9,2 \pm 2,2$ мг/л через 24 и 48 недель соответственно. Спустя 48 недель от начала приема препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы уровень СРБ в основной группе пациентов был не только достоверно ниже исходного, но и ниже ($p < 0,01$), чем у пациентов группы сравнения в те же сроки.

Динамика концентрации sCD40L у пациентов основной и контрольной групп представлена на рис. 6.

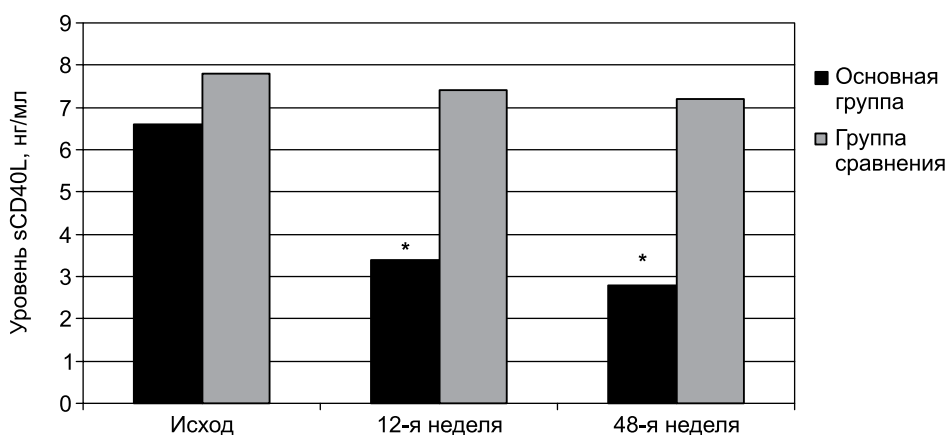


Рис. 6. Динамика уровней sCD40L у пациентов с трансплантированным сердцем, принимающих (основная группа) и не принимающих (группа контроля) статины. * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем

Исходный уровень sCD40L у пациентов основной группы ($6,6 \pm 4,2$ нг/мл) и группы сравнения ($7,8 \pm 5,0$ нг/мл) не различался ($p > 0,05$). Спустя 2 и 6 недель наблюдения также не было достоверных различий в среднем уровне sCD40L у пациентов обеих групп; также не было различий с исходным уровнем биомаркера. Через 12 недель от начала приема препаратов уровень sCD40L в группе пациентов, принимающих статины, был достоверно ниже: $3,4 \pm 1,8$ нг/мл ($p < 0,05$); в группе сравнения составил $7,4 \pm 4,8$ нг/мл и не отличался от исходного. Спустя 24 и 48 недель от начала лечения уровень sCD40L в основной группе составил $2,8 \pm 2,8$ нг/мл ($p < 0,01$, $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем). В группе сравнения уровень sCD40L в плазме крови реципиентов сердца достоверно не изменялся в течение всего периода наблюдения. Концентрация биомарке-

ра неоангиогенеза плацентарного фактора роста не различалась в обеих группах пациентов ни в начале исследования, ни спустя 48 недель наблюдения и достоверно не изменялась в течение всего указанного периода.

Анализ зависимости изменений уровней показателей обмена липидов, С-реактивного белка и sCD40L в крови пациентов на фоне приема препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы показал отсутствие достоверной зависимости между изменениями уровня С-реактивного белка и общего холестерина (коэффициент Пирсона, $r = -0,08$; $p = 0,76$).

Результаты настоящего фрагмента работы показали, что на фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца происходит снижение уровней С-реактивного белка (спустя 2 недели от начала приема препаратов статинов) и sCD40L (спустя 12 недель от начала приема препаратов). Изменения уровня С-реактивного белка у реципиентов сердца, принимающих статины, выявляются до снижения уровней показателей обмена липидов и не зависят от изменения уровня ОХс крови.

Влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на риск развития нежелательных событий в отдаленном периоде у реципиентов сердца

Средний период наблюдения при расчете выживаемости без нежелательных событий составил $1863,9 \pm 54,3$ (95% ДИ 1757,6–1970,3) дня.

В течение периода наблюдения в группе реципиентов сердца, получавших статины ($n = 71$), отмечалось 11 нежелательных событий (15,5%), в то время как в группе сравнения ($n = 207$) – 55 нежелательных событий (табл. 4).

Сравнительный анализ показал, что различия между группами достоверны ($p = 0,023$).

Таблица 4

Нежелательные события в основной и контрольной группах реципиентов сердца

Показатель	Общее количество пациентов	Количество летальных случаев	Количество ретрансплантаций	Количество реваскуляризаций миокарда	Всего нежелательных событий
Основная группа	71	3 (4,2%)	1 (1,4%)	7 (9,9%)	11 (15,5%)
Группа сравнения	207	31 (16,7%)	4 (2,2%)	20 (10,8%)	55 (26,6%)
Всего	278	34	5	27	66
Достоверность различий, p	–	0,007	0,09	0,98	0,023

Согласно расчетам, назначение статинов реципиентам трансплантированного сердца снижает относительный риск развития нежелательных событий в 2,29 раза (95% ДИ 1,12–4,69; OR = 0,437). Рассчитанный показатель, характеризующий количество пациентов, которое надо пролечить одним из назначаемых в исследовании препаратом статина, для того чтобы в течение периода наблюдения предотвратить одно нежелательное событие (NNT, number needed to treat), составляет 7,1.

Сравнительный анализ кривых выживаемости без нежелательных событий среди реципиентов сердца, которым были назначены препараты статинов, и пациентов группы сравнения также показал достоверность различий между группами (log rank $p < 0,001$) (рис. 7).

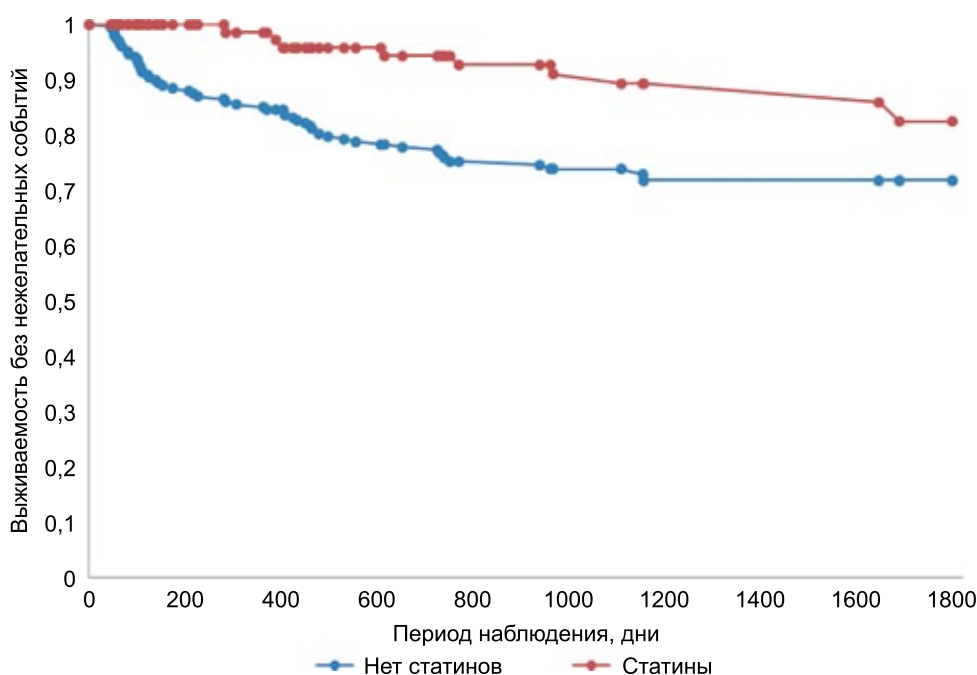


Рис. 7. Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий у реципиентов трансплантированного сердца, принимающих статины, и пациентов группы сравнения (log rank $p < 0,001$)

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий реципиентов трансплантированного сердца, получавших разные препараты статинов, не выявил достоверных различий (рис. 8).

В подгруппе пациентов, получавших симвастатин, выживаемость без нежелательных событий была несколько хуже, чем на фоне розувастатина и аторвастатина, однако различия не достигли уровня статистической значимости и носили характер тенденции (log rank $p = 0,072$).

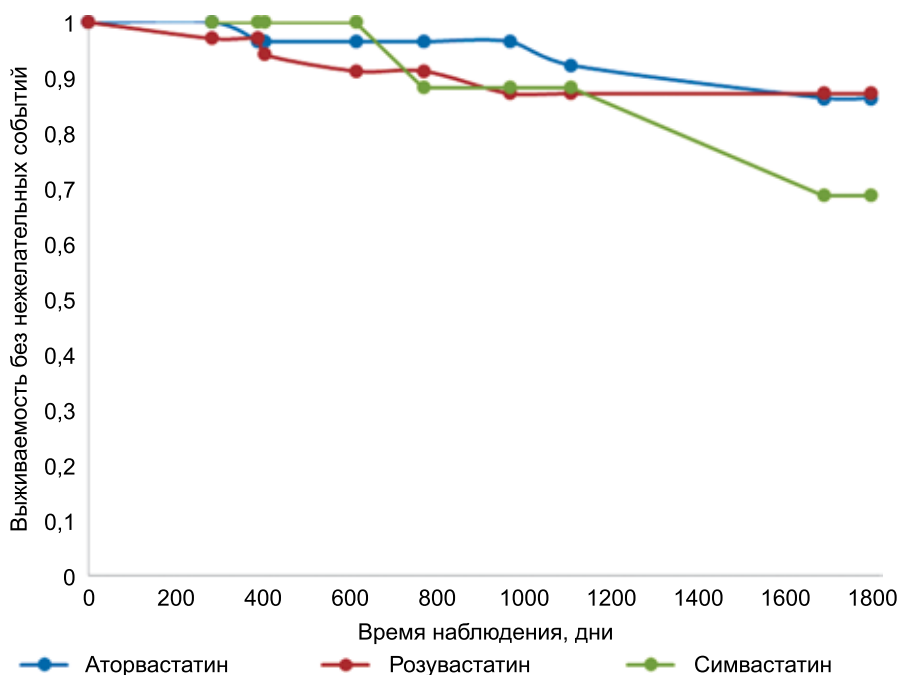


Рис. 8. Сравнительный анализ выживаемости у реципиентов трансплантированного сердца, получавших различные препараты статинов (log rank $p < 0,072$)

Представленные результаты позволяют сделать обоснованное заключение о клинической эффективности препаратов ГМГ-КоА-редуктазы, а именно об улучшении выживаемости без нежелательных событий и о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в отдаленные сроки после трансплантации сердца.

Выводы

1. Трансплантация сердца является эффективным методом лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью: выживаемость реципиентов в течение 30 дней после трансплантации составила 90,1%; 5-летняя выживаемость без нежелательных событий (смерть от всех причин, ретрансплантация сердца, реваскуляризация миокарда) реципиентов, переживших 30 дней после трансплантации, составила 87,8%.
2. Препараты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, назначенные в составе комплексной посттрансплантационной терапии, хорошо переносятся и не вызывают побочных эффектов, что подтверждается клиническими данными и стабильностью биохимических показателей. Прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы не влияет

на концентрацию такролимуса в крови пациентов с трансплантированным сердцем в течение 48 недель наблюдения.

3. Прием препаратов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов сердца, получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию, сопровождается умеренным гиполипидемическим эффектом: спустя 4–6 недель от начала приема – статистически значимым снижением уровней общего холестерина (на 13%), холестерина липопротеинов низкой плотности (на 23%). Длительный прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сопряжен с достоверно более низким уровнем общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, тенденцией к снижению уровня триглицеридов и повышению содержания холестерина липопротеинов высокой плотности по сравнению с реципиентами, не принимающими статины.
4. Прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы пациентами с трансплантированным сердцем приводит к снижению уровня биомаркеров воспаления (С-реактивного белка) в течение 2 недель, воспаления и костимуляции лимфоцитов (sCD40L) – в течение 12 недель от начала лечения. Проявления противовоспалительного и иммуномодулирующего действия статинов не зависят от их гиполипидемического эффекта.
5. Использование препаратов ГМГ-КоА-редуктазы улучшает отдаленный (5-летний) прогноз у пациентов с трансплантированным сердцем. У реципиентов, принимающих статины, выше выживаемость без нежелательных событий, в 2,3 раза ниже относительный риск развития нежелательных событий; число реципиентов, которых необходимо пролечить препаратом ГМГ-КоА-редуктазы для предотвращения нежелательного события (индекс NNT), составляет 7,1.

Практические рекомендации

У пациентов с трансплантированным сердцем целесообразно использование в составе комплексной посттрансплантационной терапии препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Начало приема препаратов статинов пациентами с трансплантированным сердцем, не имеющими противопоказаний, рекомендовано в ранние сроки (спустя месяц) после трансплантации сердца.

Препараты статинов хорошо переносятся пациентами, принимающими иммуносупрессивные препараты, и не вызывают побочных эффектов; однако на фоне применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы необходим динамический контроль клинического состояния и биохимических показателей крови.

Назначение препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы рекомендовано реципиентам даже при отсутствии нарушений обмена липидов с

целью профилактики развития нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сускова В.С., Ермакова Л.П., Куприянова А.Г., Сусков С.И., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Муминов И.И., Готье С.В. Несовместимые по АВ0-антигенам трансплантации сердца: Клинико-иммунологический анализ // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. XIV. – С. 181–182.
2. Казаков Э.Н., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Кормер А.Я., Попцов В.Н., Халилулин Т.А., Захаревич В.М., Гольц А.М., Муминов И.И., Бурлуцкий Я.П. Достижения иммуносупрессивной терапии в улучшении 3-летней выживаемости реципиентов сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. XIV. – С. 184.
3. Остроумов Е.Н., Войлокова Р.Я., Куприянова А.Г., Мошков М.Е., Муминов И.И., Наумова Н.А., Кормер А.Я., Захаревич В.М., Казаков Э.Н., Саитгареев Р.Ш. Взаимосвязь между наличием вирусной инфекции, картиной иммунокомплексного васкулита, перфузией и функцией пересаженного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. XIV. – С. 188.
4. Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Шевченко А.О., Захаревич В.М., Кунцевич Н.В., Муминов И.И. Нелипидные и противовоспалительные эффекты розувастатина у реципиентов сердца // *Врач*. – 2013. – № 5. – С. 76–79.
5. Готье С.В., Халилулин Т.А., Шевченко А.О., Кормер А.Я., Муминов И.И., Саитгареев Р.Ш., Шевченко О.П. Оценка качества жизни реципиентов трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – С. 160–161.
6. Шевченко А.О., Муминов И.И., Кормер А.Я., Халилулин Т.А., Олефиренко Г.А., Андриянова А.А., Захаревич В.М., Саитгареев Р.Ш., Шевченко О.П. Клиническая эффективность и безопасность применения розувастатина после трансплантации сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – С. 186–187.
7. Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Захаревич В.М., Халилулин Т.А., Акопов Г.А., Гольц А.М., Закирьянов А.Р., Муминов И.И. Пневмонии после трансплантации сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – С. 291.
8. Шевченко А.О., Халилулин Т.А., МIRONKOB Б.Л., Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Кормер А.Я., Муминов И.И., Готье С.В. Оценка качества жизни пациентов с трансплантированным сердцем // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 4. – С. 11–16.
9. Шевченко О.П., Стаханова Е.А., Гичкун О.Е., Курабекова Р.М., Муминов И.И., Шевченко А.О. Мультиплексный анализ биомаркеров неоангиогенеза и воспаления у реципиентов сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 1. – С. 12–17.

10. Шевченко А.О., Тюняева И.Ю., Насырова А.А., МIRONKOB Б.Л., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Муминов И.И., Шевченко О.П. Отторжение сердечного трансплантата и неинвазивные показатели функционального состояния стенки общей сонной артерии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 1. – С. 5–11.
11. Шевченко А.О., Зубкова Е.А., Стаханова Е.А., Муминов И.И., Шмерко Н.П., Андриянова А.А., Шевченко О.П. У пациентов с ишемической кардиомиопатией уровень биомаркеров неоангиогенеза и воспаления коррелирует с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – С. 46–47.
12. Свидетельство о государственной регистрации базы данных. Биомаркеры у реципиентов сердца / О.П. Шевченко, Р.М. Курабекова, А.О. Шевченко, Г.А. Олефиренко, Л.В. Макарова, И.И. Муминов, Е.А. Стаханова, С.В. Готье. – № 2015620209 от 06.02.2015.

Список сокращений

АОО	– антителоопосредованное отторжение
БКАПС	– болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ГКМП	– гипертрофическая кардиомиопатия
ГМГ-КоА редуктаза	– 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА редуктаза
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ИКМП	– ишемическая кардиомиопатия
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ОКО	– острое клеточное отторжение
ОХс	– общий холестерин
СРБ	– С-реактивный белок
ТГ	– триглицериды
ТС	– трансплантация сердца
ФНЦТИО	
им. ак. В.И. Шумакова	– Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России
ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия
ЭХО КГ	– эхокардиография
HLA	– (англ. human leucocyte antigens) – антигены тканевой совместимости

NNT	– (англ. number needed to treat) – число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного события
NYHA	– (англ. New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
PIGF	– (англ. placental growth factor) – плацентарный фактор роста
sCD40L	– (англ. soluble CD40 ligand) – растворимая форма лиганда CD40
SHFM	– (англ. The Seattle Heart Failure Model) – Сиэттлская прогностическая модель оценки риска смерти у больных сердечной недостаточностью

ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННЫЕ МАТРИЦЫ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И НАПРАВЛЕННАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ В БИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Яблонский П.П., Резник О.Н., Яшин С.М.

Возможности замены пораженных органов и частей тела больного человека выдвинули на первый план проблему нехватки достаточного количества трансплантатов. В значительной мере эта проблема решалась путем создания искусственных материалов и конструкций, которые, будучи имплантированными в организм, некоторое время компенсировали функцию утраченного элемента (Braunwald N. and Morrow A., 1963; Ionescu M. et al., 1977; Цукерман Г.И. и соавт., 1968; Шумаков В.И., 1965). Применительно к кардиохирургии наиболее остро эти проблемы ощущаются в хирургии клапанов сердца. Так, при необходимости замены атриовентрикулярного клапана у больных с приобретенными пороками атриовентрикулярного клапана существуют два принципиальных варианта операции: протезирование биологическим искусственным клапаном сердца (ИКС) и протезирование механическим ИКС (Chambers J., 2014; Dimarakis I. et al., 2014; Hammermeister K. et al., 2000; Муратов Р.М. и соавт., 2005; Немченко Е.В. и соавт., 2006). При врожденных пороках возможности реконструктивной хирургии часто ограничиваются недостаточным количеством собственных тканей пациента, что также обуславливает необходимость протезирования клапана (Alsoufi B. et al., 2011; Erez E. et al., 2003; Kalfa D. et al., 2014). Это, в свою очередь, ведет к неизбежной повторной операции, а в случае с больными детского возраста – к серии повторных вмешательств вследствие роста больного, ведущего к относительному стенозу протезированного клапана (Caldarone C. et al., 2001; Erez E. et al., 2003; Myers P. et al., 2013; Stellin G. et al., 2010).

С другой стороны, результаты выполнения подобных операций все еще неудовлетворительны. Так, общая частота параклапанных фистул для обоих типов протезов ИКС составляет, по разным данным, от 7 до 17%. Механические ИКС в силу необходимости пожизненной антикоагулянтной терапии характеризуются высокой частотой тромбозов и кровотечений – оба этих показателя достигают 10% в год (Kaneko T. et al., 2014; van Geldorp M. et al., 2009; Щебуняева Е.А. et al., 2014). Несомненные преимущества имплантации биологических искусственных кла-

панов (отсутствие антикоагулянтной терапии, устойчивость к инфекции) скрадываются неизбежной биodeградацией, темп которой достигает 35% в год у больных среднего возраста (Alsoufi B. et al., 2011; Caldarone C. et al., 2001; Соколов В.В. и соавт., 2004). Особенно огорчает тот факт, что, по данным К. Hammermeister et al. (2000), скорость деградации биологического протеза имеет практически линейную обратную зависимость от возраста больного, поэтому приемлемый срок службы этого типа заменителей был характерен только для больных старше 60 лет.

При этом абсолютное число клапанных операций имеет устойчивую тенденцию к росту (DGTHG, 2015). Особое внимание к митральному клапану объясняется особенностями структуры клапанной патологии сердца. Так, по мнению V.T. Nkomo et al. (2006), основанному на результатах крупного популяционного исследования, в котором учитывались все диагностированные клапанные пороки, преобладали митральные пороки над аортальными во всех возрастных группах. Несмотря на то что в последние десятилетия широкое распространение получили реконструктивные операции на митральном клапане (DGTHG, 2015), только в России, по данным Л.А. Бокерия (2014), в замене митрального клапана нуждалось более 180 000 человек. Все это позволяет говорить о недостаточной обеспеченности населения кардиохирургической помощью и прогнозировать рост количества вмешательств на митральном клапане в ближайшие годы.

Отсюда вытекает потребность в создании нового типа протезов клапанов, отличающихся от доступных в настоящий момент ИКС сочетанием длительного срока службы (сопоставимого с ожидаемой продолжительностью жизни пациента) и отсутствием необходимости в пожизненном приеме антикоагулянтов.

Благодаря многолетним фундаментальным исследованиям в хирургии аортального и легочного клапана решение было найдено. Посмертно заготовленные человеческие аллографты, обработанные в соответствии с различными авторскими методиками, позволили достичь многообещающих результатов. По данным литературы, при использовании «гомовитальных аортальных гомографтов» их удовлетворительная функция достигала 97% через 10 лет после операции (Yacoub M. et al., 1995), а при использовании децеллюляризированных аортальных гомографтов (Da Costa F. et al., 2010) – 100% в течение 19 месяцев. Использование децеллюляризированных легочных гомографтов в работе S. Cebotari (2011) позволило добиться сохранения их строения и функции в течение 5 лет после операции. Важно отметить, что в работах F. da Costa (2010) и S. Cebotari (2011) клапаны имплантировались детям начиная со 2-го месяца жизни, и в течение указанных периодов наблюдения у них не только не происходило деградации децеллюляризированного гомографта, но и было зафиксировано увеличение диаметра фиброзного кольца клапана без по-

явления недостаточности клапана, что расценивалось авторами как рост гомографта вследствие его полной интеграции в организм реципиента.

В то же время попытки применения митрального гомографта (свежего или криоконсервированного) для протезирования митрального клапана как в экспериментах на животных (Baird R. et al., 1969; Bernal J. et al., 1998; Mokráček A. et al., 2008; Rastelli G. et al., 1965; Revuelta J. et al., 1994; Vetter H. et al., 1996; Бокерия Л.А. et al., 2003), так и в клинической практике (Acar C. et al., 1994; Conklin L. and Reardon K., 1999; Kumar D. et al., 2000; Pomar J. and Mestres C., 1993; Бокерия Л.А. и соавт., 2006; Скопин И.И. и соавт., 2006) не выявили каких-либо преимуществ по сравнению с обычными биологическими протезами в митральной позиции. Причиной неудач, как было показано F. Nappi et al. (2014) по результатам анализа 19-летнего опыта, оказалась биодеградация митральных гомографтов – при гистологическом исследовании всех эксплантированных во время повторных операций митральных гомографтов выявлена картина выраженного рубцового процесса с очагами кальциноза при почти полном отсутствии клеток. Можно предположить, что в митральной позиции клапан испытывает больший градиент давлений и более высокую механическую нагрузку (Hlubocký J. et al., 2011; Tudorache I. et al., 2007), а меньшая скорость кровотока позволяет иммунологически активным клеткам крови активнее оседать на створках, вызывая более тяжелые изменения в донорской ткани. Если это предположение верно, то создание протеза с более низкой иммуногенностью и достаточными прочностными характеристиками может стать основой для создания нового типа клапанного заменителя, устанавливаемого в атриовентрикулярную позицию.

Цель исследования

Целью работы явилось улучшение результатов протезирования атриовентрикулярного клапана путем разработки нового типа клапанного заменителя на основе аллогенной тканевой матрицы на модели крупного животного.

Задачи исследования

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

1. Разработать методику заготовки митрального клапана у крупного животного (овца) и имплантации матрицы митрального клапана в ортотопическую позицию.
2. Разработать способ децеллюляризации митрального клапана овцы.
3. Изучить биологические, иммунологические и механические свойства свежего и децеллюляризованного митрального аллогرافта (ДМА).

4. Оценить функциональные, иммунологические и морфологические характеристики матрицы митрального клапана *in vivo* во время хронического эксперимента.

Научная новизна работы

1. Разработана методика заготовки и имплантации митрального клапана на модели крупного животного (овца), позволяющая изучать биологические, механические, иммунологические и гемодинамические свойства полученной тканевой матрицы.
2. Впервые предложена оригинальная технология децеллюляризации цельного митрального аллогraftа, позволяющая добиться практически полной элиминации клеточных элементов во всех структурах клапана, а также ДНК и эпитопа α -GAL как маркеров вне- и внутриклеточных антигенов.
3. Впервые доказана возможность репопуляции клетками эндотелия матрицы митрального клапана как *in vitro*, так и *in vivo*, а также менее выраженная подверженность кальцификации по сравнению с биологическим протезом на основе свиного аортального клапана.

Практическая значимость

Практическая значимость научной работы заключается в создании прообраза биологического протеза нового типа, который, будучи имплантированным в ортотопическую позицию, сохраняет механическую прочность, не вызывает реакции отторжения, не требует антикоагулянтной терапии и в значительно меньшей степени, чем традиционные биологические протезы, подвержен биологической деградации. Все это при использовании в клинике может значительно увеличить продолжительность службы клапана и качество жизни больных молодого возраста, нуждающихся в протезировании митрального клапана.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная методика заготовки митрального аллогraftа достаточно проста, воспроизводима и позволяет после его децеллюляризации имплантировать полученную матрицу в ортотопическую позицию.
2. Разработанная методика производства тканевой матрицы атриовентрикулярного клапана из свежего митрального аллогraftа овцы путем его децеллюляризации позволяет сохранить механические свойства клапана, его гистологическую структуру и является воспроизводимой.

3. Полученная матрица обладает биологическими и иммунологическими свойствами, превосходящими таковые современных биологических протезов клапанов сердца, что проявляется в значительно менее выраженной склонности к кальцификации, а по механическим свойствам не уступает нативному митральному клапану, что позволяет рассчитывать на улучшение результатов хирургического лечения пороков митрального клапана при ее использовании в клинической практике.
4. Созданная матрица, имплантированная в митральную позицию, способна эффективно выполнять запирательную функцию, а с течением времени подвергается постепенной репопуляции клетками эндотелия реципиента, в отличие от традиционного БИКС.

Внедрение работы в практику

Материалы данной работы используются в образовательных программах медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (21-я линия, В.О. 8а, 199106, Санкт-Петербург, Россия) и ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова».

Материалы и методы

Материалы исследования

Исследование выполнено в лаборатории LEBAO (The Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs, Медицинский университет Ганновера). Первая часть работы проводилась *in vitro*, на клапанах, полученных на бойне Schlachthof GmbH г. Ганновера сразу после забоя здоровых 4–6-месячных овец породы немецкая черноголовая весом 45–55 кг в соответствии с Европейской директивой 64/433/ЕЕС.

Вторая часть работы, хирургические эксперименты *in vivo*, выполнялась на овцах из одного стада той же породы в возрасте 6 месяцев, средним весом $41,3 \pm 1,2$ кг, в соответствии с Европейской директивой 2010/63/EU. Перед началом экспериментов животные содержались в условиях карантина не менее 2 недель, после чего на основе физикального обследования, измерения температуры тела и оценки поведения в стойле были признаны здоровыми ветеринарным врачом.

Третья часть работы заключалась в оценке результатов длительного пребывания децеллюляризированных митральных аллографтов в ортотопической позиции в организме реципиента гистологическими и иммунофлюоресцентными методами. Распределение митральных аллографтов (МА) по методам исследования представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение МА по видам работ

Вид работы	Количество МА
Создание методики децеллюляризации	68
Определение количества ДНК	10
Цитотоксический тест	4
Механические испытания	17
Эксперименты <i>in vivo</i>	4
Клапаны, инфицированные во время обработки и исключенные из работы	6
Всего	109

Заготовка клапанов

Изъятие овечьих митральных клапанов производилось в стерильных условиях по методике, основанной на способе заготовки, предложенном R. Baird в 1969 году. С целью уменьшения объема тканей, подвергающихся децеллюляризации, по сравнению с оригинальной методикой 1969 года было существенно уменьшено количество миокарда в составе аллографта. Таким образом, митральный клапан иссекался полностью, со створками с каймой мышцы левого предсердия шириной 3–4 мм, хорд и головок папиллярных мышц высотой не более 5–7 мм. Процесс децеллюляризации начинался через 4–6 часов после забора материала. В течение этого времени клапаны находились в 0,1 М фосфатном буфере (PBS, Dulbecco) при температуре 4 °C.

Децеллюляризация

Децеллюляризация цельных аллографтов проводилась в стерильных условиях с использованием шейкера (GFL-3031, Gesellschaft für Labor-technik mbH, Германия) и оригинальных стеклянных емкостей с рельефными стенками, обеспечивающих высокую турбулентность. Перед началом обработки все клапаны подвергались стерилизации повидон-йодом (B. Braun, Германия). Разработка методики децеллюляризации проводилась в несколько этапов, представленных в табл. 2, и включала в себя сравнение 21 раствора. Из работы были исключены 6 клапанов по причине их инфицирования во время обработки.

Необходимо отметить, что в серии 5 в детергентный раствор был добавлен β-меркаптоэтанол (AppliChem GmbH, Германия) – восстанавливающий агент, увеличивающий растворимость белков, разрушая дисульфидные связи (Wong et al., 2011). После окончания собственно процесса децеллюляризации все клапаны отмывались от детергентов и клеточного детрита в течение 5 суток.

Таблица 2

Методы, испытанные при децеллюляризации овечьего МА

	Метод децеллюляризации	Серия 1, n = 8	Серия 2, n = 5	Серия 3, n = 4	Серия 4, n = 18	Серия 5, n = 29
1	0,025% SDS + 0,025%SD	2 × 12 ч				
2	0,05% SDS + 0,05%SD	2 × 12 ч				
3	0,1% SDS + 0,1%SD	2 × 12 ч				
4	0,2% SDS + 0,2%SD	2 × 12 ч	3 × 12 ч	5 × 8 ч		
5	0,3% SDS + 0,3%SD	2 × 12 ч	3 × 12 ч	5 × 8 ч		
6	0,4% SDS + 0,4%SD	2 × 12 ч	3 × 12 ч	5 × 8 ч		
7	0,5% SDS + 0,5%SD	2 × 12 ч	3 × 12 ч	5 × 8 ч	5 × 8 ч	
8	Восходящие концентрации с прекондиционированием Дистиллированная вода				8 ч	8 ч
	0,2% SDS + 0,2%SD				8 ч	8 ч
	0,3% SDS + 0,3%SD				8 ч	8 ч
	0,4% SDS + 0,4%SD				8 ч	8 ч
	0,5% SDS + 0,5%SD				8 ч	8 ч
	0,5% SDS + 0,5%SD				8 ч	8 ч
9	0,5% SDS с прекондиционированием Дистиллированная вода				8 ч	
	0,5% SDS				5 × 8 ч	
10	0,5% SDS + 0,5% Triton X100				6 × 8 ч	
11	Восходящие концентрации с прекондиционированием и восстанавливающим агентом Дистиллированная вода					6 ч
	0,2% SDS + 0,2%SD + 25 mM β-ME					12 ч
	0,3% SDS + 0,3%SD + 25 mMβ-ME					12 ч
	0,4% SDS + 0,4%SD + 25 mMβ-ME					12 ч
	0,5% SDS + 0,5%SD + 25 mMβ-ME					12 ч

Гистологический анализ

Для оценки результатов децеллюляризации, а также для качественного анализа структуры МА и ДМА использовались следующие гистологические окраски: гематоксилин-эозин, пентахром по Мовату, окраска на эластин по Ван-Гизону, окраска по фон Косса. Световая микроскопия

выполнялась на аппарате Olympus BX40F (Olympus, Япония) с цветной камерой AxioCam MRc (Carl Zeiss, Германия).

Для более точного анализа структуры и результатов обработки клапанов, оценки степени репопуляции по окончании хронического эксперимента *in vivo* выполнялись иммунофлюоресцентные окраски на следующие антигены: коллаген I типа (клон COL-I, Sigma, США); коллаген IV типа (клон CI22, DAKO, Дания); DAPI 5 mg/ml (Invitrogen, США); α -Gal: DyLight 594 (Bandeiraea) Simplicifolia Lectin I Изолектин B4; CD31 (моноклональный мышиный IgG_{2a}, Serotec, США); фактор Von Willebrand (поликлональный кроличий IgG, DAKO, Дания); eNOS (моноклональный мышиный IgG₁ к eNOS/NOS III типа, BD Transduction Laboratories, США). ИФА выполнялась на аппарате Carl Zeiss Axio Observer A1 (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия) с лампой LQ-HXP120-Z (Liestungselektronik Jena GmbH, Германия) и камерой AxioCam MRm (Carl Zeiss, Германия). Для количественного анализа полученных микрофотографий использовалась программа SmartPiHiCo, разработанная в ЛЕБАО). Принцип работы программы основан на подсчете пикселей определенного цвета и сравнении полученных цифр.

Цитотоксический тест

Для исключения токсичности децеллюляризованного митрального аллогraftа (ДМА) были использованы эндотелиальные клетки (EC, endothelial cells) – потомки эндотелиальных клеток-предшественников (EPC, endothelial progenitor cells), полученные из периферической крови взрослой овцы и помеченные белком, имеющим красную флюоресценцию (RFP, red fluorescent protein) с помощью VSV.G-псевдотипированных вирусных частиц.

Было подготовлено 8 клапанов – 6 были децеллюляризованы с помощью протокола 5-11, 2 – с помощью аналогичной методики, но без использования β -меркаптоэтанола. Из передней и задней створки каждого клапана было иссечены зоны A2 и P2 и уложены в отдельную лунку 12-луночных панелей. В качестве положительного контроля использовались две лунки, покрытые желатином. В каждую лунку высевались 32 000 клеток на 1 см², в 2 мл среды EGM (Lonza, США). Клетки культивировались при температуре 39 °C, при содержании CO₂ в атмосфере 5%. Смена питательной среды и фотосъемка производились ежедневно (микроскоп Olympus BX40F, Olympus, Япония) с цветной камерой AxioCam MRc (Carl Zeiss, Германия). После окончания формирования монослоя из фрагментов створок приготавливались гистологические препараты, выполнялись окраски: гематоксилин-эозин, пентахром по Мовату, а также ИФА на CD31, vWF и eNOS для подтверждения эндотелиальной природы клеток.

Определение количества ДНК

Для определения количества ДНК было использовано по три фрагмента сворота пяти ДМА, в качестве контроля выступали два свежих клапана, приготовленные аналогично. Для выделения ДНК из ткани использовался набор DNeasy Blood&Tissue Kit (QIAGEN N.V., Нидерланды) в соответствии с рекомендациями производителя. Количество ДНК подсчитывалось на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, США) с прилагающимся программным обеспечением.

Механические испытания

Для оценки механических свойств ДМА выполнялись испытания на одноосное растяжение на аппарате Zwick/Roell Z 0.5 (Zwick/Roell, Германия). Из каждого ДМА в радиальном направлении иссекался фрагмент зоны А2 с размерами испытываемой части $5 \times 2,5$ мм (соотношение сторон 2:1). Толщина рассчитывалась сенсором S246 (Sylvac SA, Швейцария) с прилагающимся программным обеспечением. Уровень преднагрузки был принят равным 0,005 Н, что соответствует порогу чувствительности прибора. Механические испытания заключались в растяжении до разрушения после прекондиционирования. Оценивались следующие значения: переходная деформация (ϵ_{tr} , %) и соответствующее ей значение силы (σ_{tr} , МПа), предельная деформация (ϵ_{UTS} , %), предельное значение силы (σ_{UTS} , МПа), модуль эластичности ткани в эластической и коллагеновой фазах кривой зависимости деформации от нагрузки. Значения силы были нормализованы относительно площади поперечного сечения. Модулями эластичности эластиновой и коллагеновой фаз кривой зависимости деформации от нагрузки принимались тангенсы углов наклона линий тренда ($R^2 > 0,9$), проведенных для соответствующих отрезков графика.

Хирургическая имплантация

Имплантация ДМА производилась на овцах ($n = 4$) с использованием комбинированного эндотрахеального наркоза и искусственного кровообращения через левостороннюю боковую торакотомию в 3-м межреберье. АИК подключался по схеме «дуга аорты – ушко правого предсердия», выполнялась кардиоплегия раствором Бакберга. Сначала иссекался собственный митральный клапан. Размер имплантируемого ДМА выбирался так, чтобы он на 4–5 мм превышал диаметр фиброзного кольца реципиента. Затем головки папиллярные мышц реципиента и донора прошивались полипропиленовыми нитями 4-0 (Prolene, Ethicon Inc., США) с двумя прокладками из ПТФЭ, по два П-образных шва на каждую мышцу. После этого клапан опускался внутрь желудочка, швы завязывались. Далее кольцо аллогraftа фиксировалось к фиброзному кольцу реципиента дву-

мя швами Prolene 4-0 (Ethicon Inc., США) в области митрально-аортальных треугольников. После завязывания узлов каждый шов продолжался в непрерывный обвивной до достижения противоположного. Отсутствие опорного кольца было принципиальным, чтобы изучить возможность имплантации аллогraftа детям, у которых наличие жесткого элемента приведет к стенозированию. Перед закрытием левого предсердия выполнялась гидравлическая проба, при возникновении пролапса митрального клапана вследствие избыточности створок (1 случай из 4) выполнялась пликация створок митрального клапана нитью Prolene 5-0 (Ethicon Inc., США). Схема операции представлена на рис. 1.

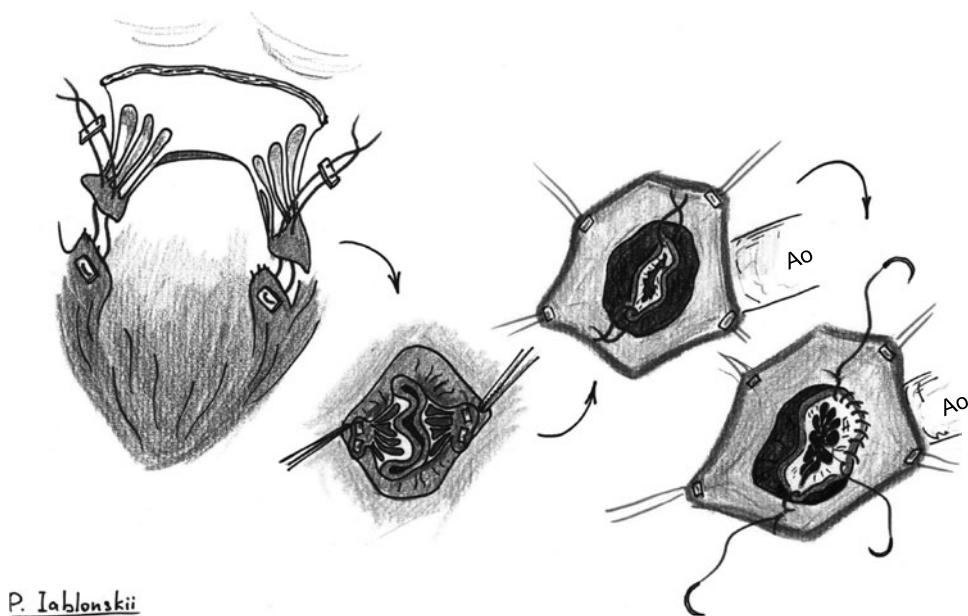


Рис. 1. Схема операции. Ao – аорта

В качестве контроля был использован БИКС Vascutek Aspire диаметром 21 мм (Vascutek Ltd, Великобритания) ($n = 1$), техника его имплантации была стандартной для клапанов такого типа: с сохранением задней створки нативного клапана и использованием 12 П-образных швов на прокладках из ПТФЭ. После окончания искусственного кровообращения всем животным выполнялась чреспищеводная эхокардиография (Philips CX50 с зондом Philips X7-2t 46Hz, Philips, Нидерланды). Оценивалась подвижность створок, градиент давлений на клапане (максимальный и средний) и наличие регургитации. На протяжении 14 суток животные получали профилактическую антикоагулянтную терапию фраксипарином (GlaxoSmithKline Inc., Канада) в дозе 1 мг/кг/сут.

Статистический анализ

Данные подвергались статистическому анализу с помощью программного пакета STATISTICA 10.0. Для выявления различий между двумя сравниваемыми группами использовался парный критерий Стьюдента для малых выборок. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты

Все митральные аллогraftы были заготовлены по модифицированной методике R. Baird с минимальным объемом иссеченного вместе с клапаном миокарда.

Результаты децеллюляризации

В процессе подбора наиболее эффективного способа децеллюляризации митрального клапана овцы была изучена эффективность 21 варианта раствора. Растворы 1–3 серий по результатам ИФА показали свою неэффективность в элиминации внутриклеточных (ДНК) и внеклеточных антигенов (α -GAL). В четвертой серии растворы 4-8 и 4-10 эффективно удаляли ДНК, но не влияли на содержание α -GAL в тканях клапана. Раствор 5-11, содержащий β -меркаптоэтанол, показал наилучший результат децеллюляризации: в створках и хордах митральных аллогraftов, обработанных им, по результатам ИФА на ДНК и α -GAL с помощью программы SmartPiHiCo, флуоресценция окрашенных нуклеиновых кислот снизилась на 99,9%, а анти-GAL антител – на 99,6%. Гистологическая картина внеклеточного матрикса клапанов, децеллюляризированных с использованием протокола 5-11, не имела существенных отличий по сравнению с нативным клапаном: сохранялось выраженное разделение на слои, визуализировались структурированные волокна коллагена и эластина. При количественном подсчете ДНК без использования ДН-азы ее уровень в децеллюляризированных методом 5-11 клапанах снижался на 71,2% ($82,9 \pm 48,2$ нг/мг против $287,8 \pm 76,5$ нг/мг, $t < 0,01$), а после обработки ферментом – на 96,4% ($10,4 \pm 16,9$ нг/мг, $t < 0,01$), что свидетельствовало о полном разрушении клеток и ядерных элементов в ходе децеллюляризации. Волокна коллагена I типа, по данным ИФА, также не теряли структурной целостности и организации. Интенсивность сигнала антител к коллагену IV типа, по данным программы SmartPiHiCo, была снижена на 58–61%, однако флуоресценция базальной мембраны прослеживалась на всем протяжении створки митрального клапана с обеих сторон, а также на поверхности хорд и папиллярных мышц.

Микрофотографии клеток, сделанные в 1-е сутки после посева клеток на поверхности створок клапана, показали, что клетки закрепились,

распределившись по всей предоставленной площади. Первые хаотично расположенные колонии клеток обнаруживались уже на 3-й день культивации, и к 7-му дню все засеянные фрагменты клапанов были равномерно покрыты однорядным слоем клеток, имеющим вид булыжной мостовой, типичный для эндотелиальных клеток. Различий в скорости роста клеток и формирования монослоя на клапанах, приготовленных с использованием β -меркаптоэтанола и без него, выявлено не было. Окраски по Мовату и гематоксилином и эозином этих фрагментов створок показали, что клетки располагаются однорядным слоем по поверхности децеллюляризированной створки митрального клапана, не проникая в его толщу.

Эндотелиальная природа клеток на поверхности фрагментов клапанов была подтверждена при ИФА. Мембрана клеток фиксировала антитела, специфичные к антигену CD31, а в цитоплазме этих клеток обнаруживались гранулы, связывающие антитела к фактору фон Виллебрандта. Флюоресценция, отмечающая эндотелиальную NO-синтазу, обнаруживалась как на мембранах, так и во внутриклеточных гранулах (комплекс Гольджи).

Результаты исследования механических свойств децеллюляризованного митрального аллогraftа

Толщина створок митрального клапана в результате децеллюляризации уменьшалась и составила $0,24 \pm 0,11$ мм против $0,35 \pm 0,06$ мм у свежего МА; $p = 0,074$.

Значения σ_{UTS} для децеллюляризованных образцов оказались выше, чем для свежих – $1,23 \pm 0,35$ МПа против $2,16 \pm 0,42$ МПа ($p < 0,001$), так же, как и модуль эластичности ткани в коллагеновой фазе кривой – $5,5 \pm 1,26$ против $8,29 \pm 2,86$ ($p = 0,04$).

С другой стороны, изменения в остальных показателях не были статистически достоверны. Так, отмечалось некоторое увеличение показателей ϵ_{Tr} ($0,1 \pm 0,05$ против $0,18 \pm 0,09$; $p = 0,15$) и σ_{Tr} ($0,12 \pm 0,05$ МПа против $0,24 \pm 0,08$ МПа; $p = 0,08$), а также ϵ_{UTS} ($0,3 \pm 0,09$ против $0,44 \pm 0,1$, $p = 0,09$) и модуля эластичности в начальной (эластиновой) части кривой ($0,39 \pm 0,28$ против $0,67 \pm 0,55$, $p = 0,46$). Сравнительная характеристика свежих и децеллюляризованных митральных аллогraftов представлена на рис. 2.

Результаты хронического эксперимента in vivo

По окончании искусственного кровообращения всем животным была выполнена чреспищеводная эхокардиография. Ее результаты представлены в табл. 3.

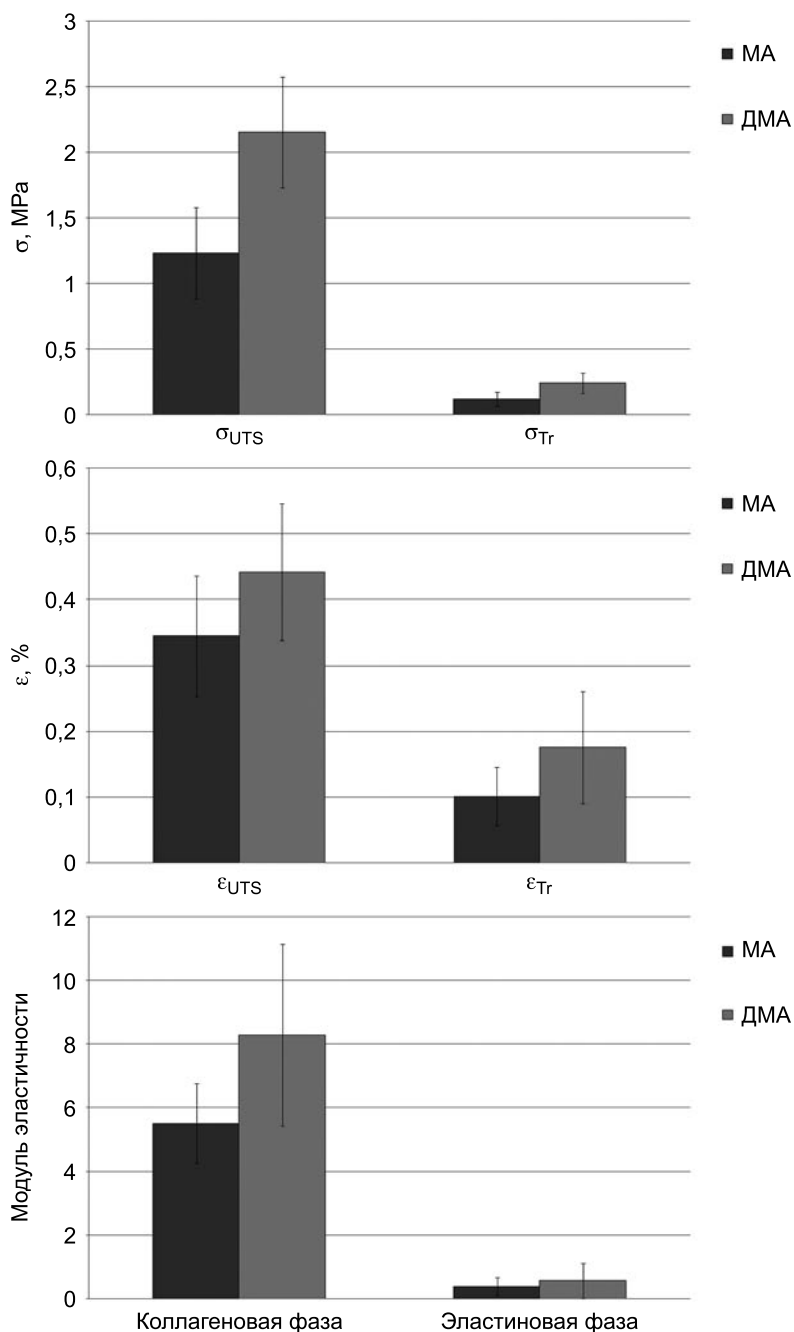


Рис. 2. Сравнение механических свойств свежих и децеллюляризованных митральных аллографтов. σ_{UTS} – предельное значение силы, МПа; σ_{Tr} – переходное значение силы, МПа; ϵ_{UTS} – деформация при предельном значении силы, %; ϵ_{Tr} – переходная деформация, %

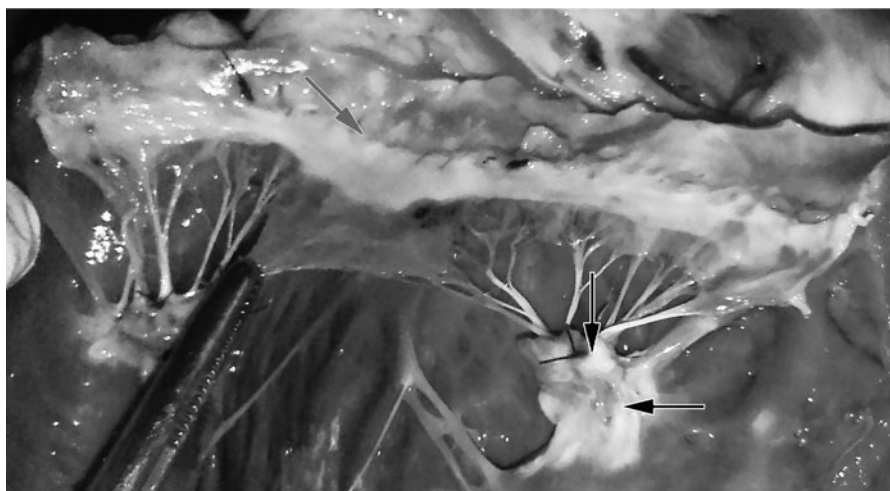
Таблица 3

Результаты интраоперационной транспищеводной эхокардиографии

Показатель	№ 12	№ 102	№ 91	№ 97	№ 100
Стеноз	0	0	0	0	0
Регургитация	0–1	0–1	0–1	2	0
Подвижность створок	удовл.	удовл.	удовл.	удовл.	удовл.
Диаметр ФК МК	24	24	22	24	21

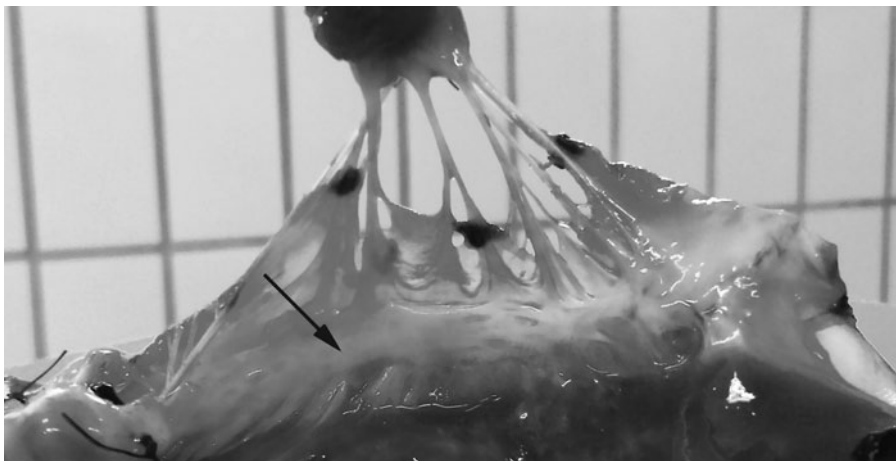
Из таблицы видно, что в периоперационном периоде гемодинамические результаты протезирования митрального клапана децеллюляризованным митральным аллографтом были удовлетворительными. Только у одного животного была выявлена регургитация 2-й степени.

Два ДМА были эксплантированы по истечении 2 месяцев (животные №№ 12, 102), еще два – через 4 месяца (№№ 91, 97) после операции, Контрольный биологический клапанный протез (животное № 100) был также эксплантирован через 4 месяца. Макроскопически при эксплантации створки и хорды всех образцов сохранили исходное анатомическое строение, были мягкими, без признаков кальцификации или рубцевания. Папиллярные мышцы ДМА, напротив, с увеличением срока пребывания в организме реципиента замещались рубцом и срастались с головками папиллярных мышц реципиента. На предсердной и желудочковой поверхности створок ДМА №№ 12, 102 обнаруживались единичные участки микротромбозов размерами на более 2 мм в наибольшем измерении (рис. 3).



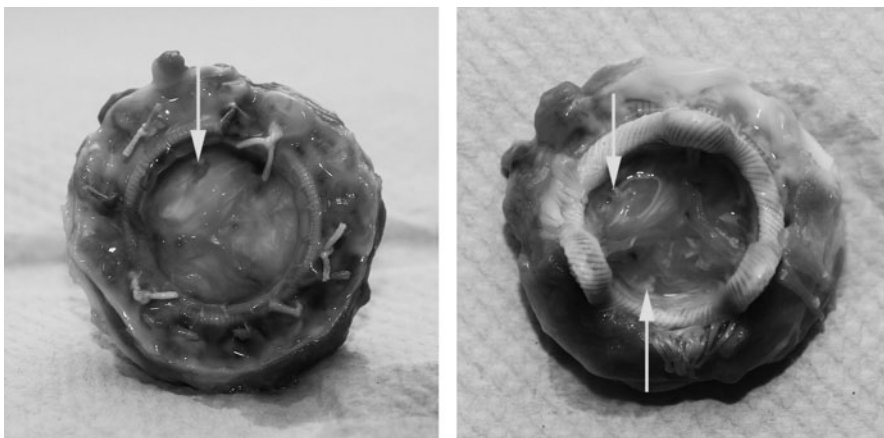
**Рис. 3. Вид ДМА через 2 месяца после имплантации.
Серая стрелка – линия шва, черные стрелки – прокладка из ПТФЭ
и донорская часть папиллярной мышцы**

Нить была полностью скрыта в тканях как со стороны предсердия, так и со стороны желудочка на образцах №№ 91, 97, хотя и через два месяца после имплантации линия шва была полностью эндотелизирована (рис. 4).



**Рис. 4. Вид ДМА через 4 месяца после имплантации.
Стрелкой указана линия шва в зоне фиброзного кольца**

В то же время БИКС демонстрировал ярко выраженную склонность к кальцификации – в контрольном клапане, эксплантированном по истечении 4 месяцев, макроскопически определялись одиночные ядра кальцификации с тенденцией к локализации в области основания полулунных створок (рис. 5).



**Рис. 5. Вид БИКС Vascutek Aspire через 4 месяца после имплантации.
Стрелками указаны очаги кальцификации**

Очаги кальцификации также являлись местом развития микротромбозов на поверхности створок. Во всех образцах ДМА, независимо от сроков их эксплантации, была сохранена структура хорд и четырехслойное строение створок. Была выявлена разная степень репопуляции разных слоев створок ДМА. Так, поверхность створок ДМА №№ 12 и 102 была эндотелизирована на протяжении проксимальной трети, при этом над областью шва, преимущественно со стороны предсердия, определялась отчетливая зона гиперплазии интимы толщиной до 0,6 мм. В то же время репопуляция *pars spongiosa* была меньшей по протяженности примерно наполовину, а в *pars fibrosa* вообще не было клеточных ядер. В образцах №№ 91, 97 эндотелий выстилал приблизительно $\frac{1}{2}$ створки, дистальнее обнаруживались только одиночные клетки. Репопуляция *pars spongiosa* также отставала примерно наполовину от поверхности, и в проксимальной части *pars fibrosa* уже обнаруживались одиночные клеточные ядра, преимущественно около ее внешних границ. Хорды практически полностью эндотелизировались уже к концу 2-го месяца, и в их толще выявлялись клеточные ядра, располагавшиеся преимущественно ближе к поверхности. В образцах № 91, 97 эндотелиальная выстилка хорд была сплошной, а количество ядер в толще хорд было выше.

Децеллюляризированные папиллярные мышцы по мере увеличения срока пребывания в организме реципиента уменьшались в объеме, замещаясь коллагеном – в образцах №№ 12, 102 в донорских папиллярных мышцах выявлялась только рубцовая ткань.

При окраске по фон Косса в створках и хордах ДМА не было выявлено ядер кальцификации, в то время как в свином биологическом протезе определялись одиночные крупные, 200–800 мкм в диаметре, и множество мелких, 5–10 мкм, кальцинатов. При этом крупные очаги кальцификации локализовались в проксимальной части створок ближе к их желудочковой поверхности, а мелкие располагались равномерно по всей толщине и на всем протяжении. В то же время замещенные рубцом донорские части папиллярных мышц имели отдельные очаги кальцификации размером до 600 мкм (рис. 6).

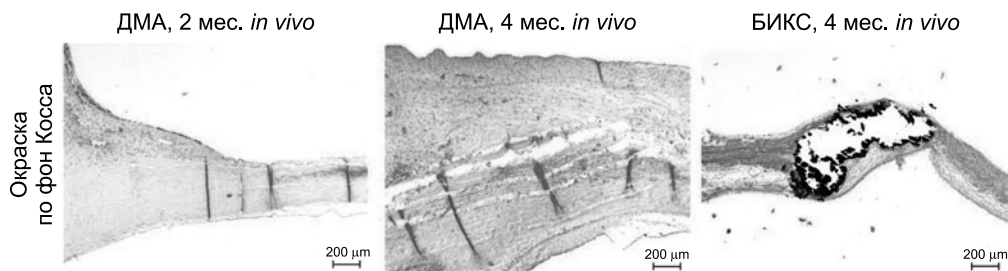


Рис. 6. Гистологическая картина створок ДМА через 2 и 4 месяца и БИКС через 4 месяца после имплантации

При ИФА децеллюляризованных МА после эксплантации на всем протяжении створки, а также на хордах был выявлен коллаген IV. Примечательно, что он обнаруживался не только в проксимальной части, заселенной эндотелиальными клетками реципиента, но и в дистальных отделах створки, где еще клеток не было. Этот факт говорит о значительной стабильности базальной мембраны ДМА, сохраняющейся на поверхности створок в течение 4 месяцев даже при отсутствии синтезирующего его эндотелия. Клетки, находившиеся на поверхности створок, при ИФА содержали антигены эндотелиальных клеток, CD31, фактор фон Виллебранда и eNOS. В *pars fibrosa* определялись волокна коллагена I, неизменные по сравнению с таковым в створке свежего митрального клапана.

Контрольный биологический клапан, созданный с использованием свиных аортальных створок, также сохранил дифференциацию на слои, но был значительно менее восприимчив к репопуляции.

Только на его предсердной поверхности определялись эндотелиальные клетки (CD31+, vWF+, eNOS+), имеющие тенденцию к образованию однорядного слоя на проксимальной $1/2$ поверхности створки. На желудочковой поверхности клеточные элементы не определялись. Отдельные скопления клеток в толще створки были так обнаружены вокруг очагов кальцификации. При световой микроскопии препаратов БИКС, приготовленных по Мовату, во всех слоях определялись округлые образования, окрашивающиеся, как цитоплазма клеток, но при ИФА в этой зоне не были обнаружены клеточные ядра, что не позволяет говорить о наличии там живых клеток.

Выводы

1. Разработанные на модели крупного животного (овцы) методики заготовки митрального клапана и имплантации матрицы митрального клапана в ортотопическую позицию пригодны для исследований свойств тканевой матрицы в эксперименте.
2. Способ децеллюляризации митрального клапана с использованием комбинированного раствора натрия дезоксихолата и натрия додецилсульфата в возрастающих концентрациях, в сочетании с восстанавливающим агентом – β -меркаптоэтанолом – является оригинальным, воспроизводимым и приводит к практически полному элиминированию из матрицы митрального клапана маркеров иммуногенности (ДНК и α -Gal).
3. Децеллюляризация с добавлением β -меркаптоэтанола не ухудшает механических свойств створок митрального аллогraftа и не оказывает отрицательного влияния на репопуляцию створок матрицы эндотелиальными клетками потенциального реципиента *in vitro*.

4. Матрица митрального клапана, приготовленная по оригинальной методике, может быть имплантирована без использования опорного кольца, о чем свидетельствовали удовлетворительные гемодинамические характеристики трансплантата в раннем послеоперационном периоде.
5. В отличие от свиного ксенографта, децеллюляризированный по оригинальной методике митральный аллогraft обладает низкой иммуногенностью и высоким потенциалом направленной регенерации, что подтверждалось отсутствием кальцификации и заселением его поверхности эндотелиальными клетками в хроническом хирургическом эксперименте.

Практические рекомендации

1. При разработке децеллюляризированной тканевой матрицы клапанов сердца целесообразно использовать восходящие концентрации детергентов в сочетании с восстанавливающими агентами (β -меркаптоэтанол), улучшающие растворимость белков, и соответственно, снижающие иммуногенность тканей клапанного заместителя и улучшающие результаты децеллюляризации.
2. Имплантация созданной матрицы как клапанного заместителя нового типа, особенно у больных детского возраста, возможна без опорного кольца, что обеспечит возможность роста клапана вместе с пациентом.

Список опубликованных работ

1. Яблонский П.П., Чеботарь С., Тудораки И., Хилфiker А., Яшин С.М., Хаверих А. Тканевая инженерия атриовентрикулярного клапана: децеллюляризированная матрица на модели митрального аллогraftа овцы // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 1. – С. 74–85.
2. Iablonskii P., Cebotari S., Tudorache I., Granados M., Morticelli L., Goeck T. et al. Tissue-engineered mitral valve: morphology and biomechanics // *Interact CardioVasc Thorac Surg*. – 2015. – 20. – P. 712–719.
3. Яблонский П.П., Яшин С.М. Первый опыт ортотопической имплантации децеллюляризированного митрального аллогraftа // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. – Т. XXII. – № 3. – 2015. – С. 64–66.

Список сокращений

- ЕС – endothelial cell, эндотелиальная клетка
EPC – endothelial progenitor cell, предшественник эндотелиальных клеток

PBS	– phosphate saline buffer, фосфатный буфер
RFP	– red fluorescent protein (белок, имеющий красную флюоресценцию)
SD	– sodium deoxycolat, натрия деоксихолат
SDS	– sodium dodecylsulfat, натрия додецилсульфат
ДМА	– децеллюляризированный митральный аллогraft
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКС	– искусственный клапан сердца, БИКС – биологический ИКС
ИФА	– иммунофлюоресцентный анализ
МА	– митральный аллогraft
ПТФЭ	– политетрафторэтилен
СМ	– световая микроскопия

**IX. УКАЗАТЕЛЬ РАБОТ
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ
В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ
В 2016 г.**

1. **Agapova O.I.** Biodegradable Porous Scaffolds for the Bone Tissue Regeneration / O.I. Agapova, T.V. Druzhinina, K.V. Trofimov, V.I. Sevastianov, I.I. Agapov // *Inorganic Materials: Applied Research*. – 2016. – Vol. 7. – № 2. – P. 17–25.
2. **Antonenko Y.N.** Application of Peak Intensity Analysis to Measurements of Protein Binding to Lipid Vesicles and Erythrocytes Using Fluorescence Correlation Spectroscopy: Dependence on Particle Size / Y.N. Antonenko, A.S. Lapashina, E.A. Kotova, A.A. Ramonova, M.M. Moisenovich, I.I. Agapov // *The Journal of Membrane Biology*. – 2016. – Vol. 249. – P. 1–11.
3. **Arkhipova A.Yu.** New Silk Fibroin-Based Bioresorbable Microcarriers / A.Yu. Arkhipova, M.C. Kotlyarova, S.G. Novichkova, O.I. Agapova, D.A. Kulikov, A.I. Kulikov, M.S. Drutskaya, I.I. Agapov, M.M. Moisenovich // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 160. – № 4. – P. 491–494.
4. **Bikbov B.** Gender differences in treatment patterns among prevalent hemodialysis patients: a cross-sectional study / B. Bikbov, N. Tomilina // *Nephrology dialysis transplantation*. – Vol. 31. – Issue suppl 1. – P. 296.
5. **Bikbov B.** Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons / B. Bikbov, B. Bieber, A. Andrusev, N. Tomilina, A. Zemchenkov, J. Zhao, F. Port, B. Robinson, R. Pisoni // *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*. – October 2016.
6. **Bikbov B.** Mortality patterns among incident hemodialysis diabetic patients: a cohort study / B. Bikbov, N. Tomilina // *Nephrology dialysis transplantation*. – Vol. 31. – Issue suppl 1. – P. 296–297.
7. **Bikbov B.** Mortality patterns among incident patients on hemodialysis and peritoneal dialysis: a cohort study / B. Bikbov, N. Tomilina // *Nephrology dialysis transplantation*. – Vol. 31. – Issue suppl 1. – P. 1545.
8. **Bikbov B.** Trajectory of EGFR changes among kidney transplant recipients: a cohort study / B. Bikbov, N. Tomilina // *Nephrology dialysis transplantation*. – Vol. 31. – Issue suppl 1. – P. 1583–1584.
9. **Bikbov B.** Treatment patterns among city and rural prevalent hemodialysis patients: a cross-sectional study / B. Bikbov, N. Tomilina // *Nephrology dialysis transplantation*. – Vol. 31. – Issue suppl 1. – P. 287.
10. **Bikbov B.** Viral hepatitis B and C seroconversion rates in incident hemodialysis patients: a cohort study / B. Bikbov, N. Tomilina // *Nephrology dialysis transplantation*. – Vol. 31. – Issue suppl 1. – P. 284.
11. **Blagova O.V.** Dilated cardiomyopathy as a syndrome: results of complex etiologic diagnostics using myocardial biopsy / O.V. Blagova, A.V. Nedostup, E.A. Kogan, V.P. Sedov, E.V. Zaklyazminskaya, A.E. Donnikov, V.V. Kadochnikova, A.G. Kupriyanova, V.A. Zaidenov, V.A. Sulimov // *European heart journal*. – Vol. 37. – Issue suppl 1. – P. 571.
12. **Blagova O.V.** Diagnostic value of different noninvasive criteria of myocarditis in comparison with myocardial biopsy / O.V. Blagova, Yu.V. Osipova, A.V. Nedostup, E.A. Kogan, Yu.V. Frolova, S.L. Dzemeshevich, A.G. Kupriyano-

- va, V.A. Zaidenov, V.A. Sulimov // *European heart journal*. – Vol. 37. – Issue suppl 1. – P. 1366.
13. **Efimov A.E.** Scanning near-field optical nanotomography: a new method of multiparametric 3D investigation of nanostructural materials / A.E. Efimov, A.Yu. Bobrovsky, I.I. Agapov, V.A. Oleinikov, I.R. Nabiev, K.E. Mochalov // *Zhurnal tekhnicheskoi fiziki*. – 2016. – Vol. 42. – № 2. – P. 171–174.
14. **Efimov A.E.** Scanning near-field optical nanotomography: a new method of multiparametric 3D investigation of nanostructural materials (vol 42, pg 171, 2016) / A.E. Efimov, A.Y. Bobrovsky, I.I. Agapov, O.I. Agapova, V.A. Oleinikov, I.R. Nabiev, K.E. Mochalov // *Technical physics letters*. – Vol. 42. – № 5. – P. 553.
15. **Ene-lordache B.** Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDS): a cross-sectional study / B. Ene-lordache, N. Perico, B. Bikbov et. al. // *Lancet global health*. – 2016. – Vol. 4. – e307–319.
16. **Forouzanfar M.H.** Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / M.H. Forouzanfar, B.T. Bikbov, C.J.L. Murray // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1659–1724.
17. **Gautier S.V.** AB0-Incompatible Living Donor Liver Transplantation in Small Children: The Russian Experience / S.V. Gautier, I.E. Tsirulnikova, D.G. Akhaladze, O.M. Tsirulnikova, O.P. Shevchenko // *Transplantation*. – Vol. 100. – Issue suppl 5. – S202.
18. **Gautier S.** Graft's Round Ligament Support of Hepaticojejunostomy in Left Lateral Liver Section Transplantation in Kids / S. Gautier, D. Akhaladze, A. Monakhov, T. Dzhanbekov // *Transplantation*. – Vol. 100. – Issue suppl 5. – S203.
19. **Gautier S.V.** Large-For-Size Left Lateral Section Liver Grafts in Infants / S.V. Gautier, T.A. Dzhanbekov, D.G. Akhaladze, I.E. Tsirulnikova, O.V. Silina // *Transplantation*. – Vol. 100. – Issue suppl 5. – S245.
20. **Gautier S.V.** Living Liver Donation for Pediatric Recipients / S.V. Gautier, A.R. Monakhov, D.G. Akhaladze, K.M. Khizroev // *Transplantation*. – Vol. 100. – Issue suppl 5. – 87–S87.
21. **Gautier S.** Universal Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Pediatric Liver Transplant Recipients / S. Gautier, O. Tsirulnikova, I. Zhilkin, D. Akhaladze, I. Tsirulnikova, E. Chekletsova // *Transplantation*. – Vol. 100. – Issue suppl 5. – S202.
22. **Glazunova A.** Insulin pump therapy, multiple daily injections and transplant state, metabolic, hemodynamic factors control in patients with type 1 diabetes after kidney transplantation / A. Glazunova, M. Arutyunova, E. Tarasov, M. Shamkhalova, G. Musaeva, M. Shestakova, Y. Moysyuk // *Diabetes technology & therapeutics*. – Vol. 18. – Issue suppl 1. – A106–A107.
23. **Kassebaum N.J.** Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 /

- N.J. Kassebaum, B.T. Bikbov, C.J.L. Murray et al. // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1603–1658.
24. **Kassebaum N.J.** Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / N.J. Kassebaum, B.T. Bikbov, C.J.L. Murray et al. // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1775–1812.
25. **Kornilov M.** Retransplantation of the Liver / M. Kornilov, E. Kornilova, Y. Moysyuk, S. Gautier // *Transplantation*. – Vol. 100. – Issue suppl 5. – S205.
26. **Kornilova E.** Development Neoplasms or Cancers in HCVAб-Positive OLT Recipients with Hepatocellular Carcinoma / E. Kornilova, M. Kornilov, Y. Moysyuk, S. Gautier // *Transplantation*. – Vol. 100. – Issue suppl 5. – S233–S234.
27. **Kornilova E.** Evaluation of Results HCV Treatment After Liver Transplantation / E. Kornilova, M. Kornilov, Y. Moysyuk, S. Gautier // *Transplantation*. – Vol. 100. – Issue suppl 5. – S181.
28. **Kramer A.** Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus / A. Kramer, M. Pippias, B. Bikbov et al. // *Clinical Kidney Journal*. – 2016. – P. 1–13. doi: 10/1093/ckj/sfv151.
29. **Kyu H.H.** Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013. Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study / H.H. Kyu, Ch. Pinho, B. Bikbov et al. // *JAMA Pediatrics*. – 2016. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276.
30. **Lim S.S.** Measuring the health-related Sustainable Development Goals in 188 countries: a baseline analysis from the Global Burden of Disease Study 2015 / S.S. Lim, B.T. Bikbov, K. Allen et al. // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1813–1850.
31. **Moisenovich M.M.** Recombinant 1F9 Spidroin Microgels for Murine Full-Thickness Wound Repairing / M.M. Moisenovich, N.V. Malyuchenko, A.Yu. Arkhipova, A.V. Goncharenko, M.S. Kotlyarova, L.I. Davydova, T.V. Vasil'eva, V.G. Bogush, I.I. Agapov // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2016. – Vol. 466. – P. 9–12.
32. **Tsirulnikova I.E.** Liver Transplantation Before Renal Failure in an Infant with Primary Hyperoxaluria Type 1: A Case Report / I.E. Tsirulnikova, D.G. Akhahladze, O.M. Tsirulnikova, T.A. Dzhanbekov, S.V. Gautier // *Transplantation*. – Vol. 100. – S202.
33. **Vos T.** Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / T. Vos, B.T. Bikbov, C.J.L. Murray et al. // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1545–1602.
34. **Wang H.** Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang, B.T. Bikbov, C.J.L. Murray et al. // *The Lancet HIV*. – 2016. – Vol. 3. – № 8. – e361–387.

35. **Wang H.** Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang, B.T. Bikbov, C.J.L. Murray // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1459–1544.
36. **Wang H.** Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang, B.T. Bikbov, C.J.L. Murray // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1725–1774.
37. **Wang H.D.** / H.D. Wang, T.M. Wolock, B. Bikbov // Collaborators Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015 // *LANCET HIV*. – Vol. 3. – № 8. – E361–E387.

Трансплантология: итоги и перспективы

Том VIII

2016 год

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

ООО «Издательство «Триада». ИД № 06059 от 16.10.01 г.
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514.
Тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30.
E-mail: triadatver@yandex.ru
<http://www.triada.tver.ru>

Подписано к печати 25.08.17. Формат бумаги 70×100 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. листов 23. Тираж 1000 экз.

Заказ № ОП-___-17

Отпечатано в ООО «Тверской Печатный Двор».
170100, г. Тверь, ул. Московская, д. 82