

*110-летию со дня рождения
Бориса Васильевича Петровского
посвящается*

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 IX

2017 год

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

Москва
2018

УДК 616-089.819.843
ББК 52.5
T65

T65 **Трансплантология: итоги и перспективы. Том IX. 2017 год /**
Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»,
2018. – 392 с.: ил.

ISBN 978-5-94789-839-2

Рецензенты:

Шляхто Евгений Владимирович – академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Стародубов Владимир Иванович – академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ
«Центральный научно-исследовательский институт организации
и информатизации здравоохранения» Минздрава России,
академик-секретарь отделения медицинских наук РАН

В IX том ежегодного издания включены результаты научных исследований, проведенных в России в 2017 году в области трансплантологии и искусственных органов. Освещены актуальные вопросы и направления деятельности национальных медицинских исследовательских центров, важнейшие события года в этой области – III Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов». В книге приведены X сообщение регистра Российского трансплантологического общества, аналитические обзоры научной деятельности, библиография статей российских авторов в зарубежных журналах.

ББК 52.5

Техническая редакция:
О.Н. Щетинина, Е.В. Яновская

ISBN 978-5-94789-839-2

© С.В. Готье, 2018
© Макет ООО «Издательство «Триада», 2018

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

Аксенова Александра Владимировна

Кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики в лаборатории иммунологического мониторинга ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» 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 ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Борзенко Сергей Анатольевич

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФGAU «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России

Великий Дмитрий Алексеевич

Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Дмитриева Ольга Юрьевна

Кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории биотехнических систем ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Иткин Георгий Пинкусович

Доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией биотехнических систем ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Константинов Вячеслав Константинович

Кандидат медицинских наук, врач-хирург Хирургического центра координации и органного донорства и трансплантации ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Курабекова Ривада Мусабековна

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник
отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ
«НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Миронков Алексей Борисович

Доктор медицинских наук, заведующий отделением
рентгенохирургических методов диагностики и лечения
ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова
Департамента здравоохранения Москвы»

Мойсюк Леонид Янович

Кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-
реаниматолог отдела анестезиологии, реанимации
и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Нечаев Николай Борисович

Кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник
Центра лечения критической сердечной недостаточности
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Никитин Александр Александрович

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»

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

Никитина Елена Александровна

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

Попцов Виталий Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий
отделением анестезиологии-реанимации и отделением
реанимации и интенсивной терапии 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

Скалецкая Галина Николаевна

Кандидат медицинских наук, лаборант-исследователь отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Стаханова Екатерина Анатольевна

Заведующая отделом мониторинга и координации научных программ ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Тарасов Иван Валерьевич

Кандидат медицинских наук, заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «Люберецкая районная больница № 2»

Улыбышева Аделя Анверовна

Научный сотрудник отдела мониторинга и координации научных программ ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Ухренков Сергей Геннадьевич

Кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Хомяков Сергей Михайлович

Кандидат медицинских наук, 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

Хубецова Мадина Хетаговна

Кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог Глазного тканевого банка Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России

Цирульниковая Ольга Мартеновна

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

Шевченко Алексей Олегович

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заведующий Центром 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 МГМУ им. 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 МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	13
I. ТРЕТИЙ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ»: СОВРЕМЕННАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ (памятные даты и новейшие достижения) <i>Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Стаханова Е.А., Улыбышева А.А.</i>...	15
II. ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017 ГОДУ (X сообщение регистра Российского трансплантологического общества) <i>Готье С.В., Хомяков С.М.</i>	25
III. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА В ОБЛАСТИ АНАЛИЗА И СТРАТЕГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ПРОФИЛЮ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ» <i>Хомяков С.М.</i>	65
IV. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК И ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ <i>Великий Д.А.</i>.....	81
V. КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ В НМИЦ ТИО ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК ЗА 2017 г. <i>Шевченко О.П., Стаханова Е.А.</i>	89
VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ	99

**ПРАВОВАЯ ОХРАНА РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАК УСЛОВИЕ СОЗДАНИЯ
ИННОВАЦИОННОГО ПРОДУКТА**

Никитина М.В.100

**VII. КНИГИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В 2017 г. ПО ПРОБЛЕМЕ
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ**103

**VIII. 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 2017 г.**107

**IX. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ», ЗАЩИЩЕННЫХ В 2017 г.
в диссертационном совете Д 208.055.01
при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России**115

**Материалы диссертаций на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**.....117

Чрескожные коронарные вмешательства и трансплантация сердца
в лечении хронической сердечной недостаточности ишемического
генеза

Миронков А.Б., Готье С.В.118

**Материалы диссертаций на соискание ученой степени
доктора биологических наук**.....157

Биомаркеры регуляции иммунного гомеостаза при трансплантации
печени детям раннего возраста

Курабекова Р.М., Цирульников О.М., Шевченко О.П.158

**Материалы диссертаций на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**201

Диагностическое значение биомаркеров острого отторжения
трансплантированного сердца

Аксенова А.В., Шевченко О.П.202

Качество жизни родственных доноров фрагмента печени

Константинов В.К., Готье С.В.220

Прогнозирование и лечение ранней дисфункции трансплантированной печени <i>Мойсюк Л.Я., Попцов В.Н.</i>	238
Артериальная гипертензия у реципиентов трансплантированного сердца <i>Никитина Е.А., Шевченко А.О.</i>	262
Экспериментальная модель тканеинженерной конструкции поджелудочной железы <i>Скалецкая Г.Н., Севастьянов В.И.</i>	281
Биополимерный гидрогелевый миметик внеклеточного матрикса в лечении остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава <i>Тарасов И.В., [Никитин А.А.], Севастьянов В.И.</i>	300
Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация как метод механической поддержки у потенциальных реципиентов сердца <i>Ухренков С.Г., Попцов В.Н.</i>	319
Технология получения сфероидов прогениторных клеток глазного лимба для трансплантации <i>Хубецова М.Х., Борзенко С.А.</i>	341
Материалы диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук	361
Разработка и исследование педиатрического имплантируемого осевого насоса <i>Дмитриева О.Ю., Иткин Г.П.</i>	362
Х. СТАТЬИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ В 2017 г.	389

Глубокоуважаемые коллеги!

Вашему вниманию представлен очередной том «Итогов», посвященный памяти академика Бориса Васильевича Петровского, 110-я годовщина со дня рождения которого отмечается в 2018 году.

Я бережно храню уникальную книгу – мемуары Б.В. Петровского «Человек, медицина, жизнь». Борис Петровский родился 14 июня 1908 года в семье врачей. Он был не только современником, но и активным участником исторических событий, выдающимся хирургом, создателем первого многопрофильного хирургического учреждения в России – Научного центра хирургии, которым руководил в течение 25 лет. На протяжении 16 лет – с 1965-го по 1980 год Б.В. Петровский был министром здравоохранения СССР.

Выдающийся врач, ученый, организатор здравоохранения, он много сделал для становления и развития отечественной трансплантологии. В 1965 году Петровский и его коллеги выполнили первую в Советском Союзе успешную трансплантацию почки от матери к сыну, страдающему терминальной стадией хронической почечной недостаточности, тем самым открыв новую главу отечественной клинической трансплантологии и иммунологии. В 1969 году по инициативе Б.В. Петровского был организован Институт трансплантологии и искусственных органов.

Мы с почтением отдаем дань уважения Б.В. Петровскому не только как основоположнику, одному из столпов отечественной хирургии и трансплантологии, но и как Учителю. Заседания очередного, IX Всероссийского съезда трансплантологов в Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова впервые пройдут в конференц-зале «Петровский», названном в честь этого выдающегося человека. В 2011 году в России была выпущена почтовая марка, посвященная Б.В. Петровскому. Улица Бориса Петровского появилась в Москве в феврале 2017 года.

Очередной том настоящего издания позволяет составить достаточно полное представление о состоянии отечественной трансплантологии сегодня. Ведущее трансплантологическое учреждение нашей страны – Центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова, вошедший в число национальных медицинских исследовательских центров, принял на себя круг дополнительных функций и обязанностей, связанных с развитием и организацией научных, образовательных и клинических аспектов в области трансплантологии. Осмыслению этих вопросов посвящены соответствующие разделы книги.

Традиционно одним из центральных компонентов книги является X сообщение регистра Российского трансплантологического общества, которое содержит актуальные сведения о состоянии медицинской помощи по профилю «трансплантология».

Результаты научных исследований представлены в материалах аналитических отчетов, авторефератов диссертаций, защищенных в 2017 году по специальности «трансплантология и искусственные органы».

Список зарубежных публикаций отечественных авторов позволяет проследить позитивные тенденции в продвижении наших работ в мировое информационное пространство. Если в предыдущих томах «Итогов» подобные библиографические списки были представлены почти исключительно тезисами, принятыми для докладов на международных конференциях и для последующей публикации в зарубежных журналах, то в настоящем выпуске мы позволили себе представить в этом разделе только полнотекстовые научные статьи, опубликованные в 2017 году отечественными авторами в рецензируемых зарубежных журналах. Как видим, и количество, и тематика статей существенно расширились, что вселяет определенный оптимизм и уверенность в правильности выбранных векторов и приоритетов.

В 2008 году мне была оказана честь и возложен груз ответственности принять эстафету от великого предшественника – академика В.И. Шумакова – на протяжении 34 лет бессменного директора уникального трансплантологического центра и лидера отечественной трансплантологии. Тогда же нами был инициирован многолетний проект – ежегодное издание «Трансплантология: итоги и перспективы», задуманное как антология материалов и документов, позволяющая составить представление о состоянии актуальных клинических, научных, организационных аспектов отечественной трансплантологии. И сейчас, спустя 10 лет, я с удовлетворением анонсирую уже IX том «Итогов». Хочется надеяться, что его содержание в достаточной мере отражает тот путь, который нам удалось пройти за десятилетний период работы и развития, а все многотомное собрание представляет своего рода энциклопедию современной отечественной трансплантологии.

*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*



**І. ТРЕТИЙ РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
«ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО
ОРГАНОВ»: СОВРЕМЕННАЯ
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
(памятные даты и новейшие
достижения)**

ТРЕТИЙ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ»: СОВРЕМЕННАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ (памятные даты и новейшие достижения)

Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Стаханова Е.А., Улыбышева А.А.

2–4 октября 2017 года в Москве в Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова состоялся III Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов». Организаторами конгресса выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская академия наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Союз медицинского сообщества «Национальная медицинская палата», Общероссийская



*Обложка программы III Российского национального конгресса
«Трансплантация и донорство органов»*

общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество».

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.

На церемонии открытия конгресса прозвучали приветствия Министра здравоохранения В.И. Скворцовой, председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья Д.А. Морозова, руководителя Федерального медико-биологического агентства В.В. Уйбы, президента Национальной медицинской палаты Л.М. Рошаля. Состоялась торжественная акция «Нам подарили жизнь!», посвященная 20-летию первой родственной трансплантации печени в России, с участием родственных доноров и спасенных детей – реципиентов донорских органов. В акции принял участие пациент, которому в 1997 году впервые была проведена первая в мире родственная трансплантация правой доли печени.



Обращение пациента, которому в 1997 году впервые была проведена первая в мире родственная трансплантация правой доли печени, к академику РАН С.В. Готье, выполнившему эту операцию



Торжественная акция «Нам подарили жизнь!» с участием реципиентов донорских органов на открытии III Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов»

К открытию конгресса была приурочена ставшая традиционной общественной акция – вручение почетного знака «Дарящему часть себя» за гуманизм и самопожертвование людям, ставшим родственными донорами почки и части печени для спасения жизни своих родных. Таким же почетным знаком была награждена почетный гость конгресса – президент Всемирного трансплантологического общества профессор Nancy L. Ascher, ставшая донором почки для своей сестры.

Опыт социального проекта «Трансплантация: я – за!» представила председатель Межрегиональной общественной организации нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА» Людмила Михайловна Кондрашова. Целью проекта является формирование положительного отношения общества к органному донорству и трансплантации.

Проведение конгресса отмечено тремя памятными датами в истории мировой и отечественной трансплантологии: 50-летием первой в мире трансплантации сердца, 30-летием первой успешной трансплантации сердца в России и 20-летием родственной трансплантации печени [1].

В рамках конгресса прошел 4-й Российский образовательный форум «Единство науки и практики – фундамент непрерывного медицинского образования», посвященный актуальным вопросам модернизации, развития и реализации инноваций в непрерывном медицинском образовании. Значительным и ожидаемым событием стала презентация первого учебника «Трансплантология и искусственные органы» – продукта содружества в образовательной, клинической и научной деятельности ведущего медицинского вуза России – Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и ведущего трансплантологического центра нашей страны – ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России [2].



*Председатель организации нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА»
Л.М. Кондрашова представила опыт социального проекта
«Трансплантация: я – за!»*



*Обложка вышедшего в свет учебника
«Трансплантология и искусственные органы»*

На симпозиуме, посвященном опыту одного центра, был представлен уникальный клинический и научный опыт НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в области трансплантации сердца, легких, почки, печени, регенеративной медицины, искусственных органов.

Конференция «20 лет родственной трансплантации печени в России» включала в себя актовую речь основателя данного направления в Российской Федерации академика С.В. Готье «Родственная трансплантация печени: эволюция взглядов одной хирургической школы», а также мастер-классы с участием его учеников.

В рамках конгресса прошла VI Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии» с участием помощника Министра здравоохранения РФ профессора Л.А. Габбасовой и главных специалистов-трансплантологов Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, Северо-Западного, Приволжского, Уральского, Южного, Северо-Кавказского, Сибирского, Дальневосточного федеральных округов и других регионов Российской Федерации, были обсуждены важнейшие законодательные, организационные, медицинские, социальные, этические аспекты донорства органов.



Президиум VI Всероссийской конференции «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии»



Выступление помощника Министра здравоохранения РФ профессора Л.А. Габбасовой

С лекцией «Донорство органов как основа трансплантации органов» на конгрессе выступила президент Всемирного трансплантологического общества профессор Nancy L. Ascher (Сан-Франциско, США).



Выступление президента Всемирного трансплантологического общества профессора Nancy L. Ascher

С лекцией «Трансплантация печени от живого донора: правая или левая доля?» выступил профессор Калифорнийского университета John P. Roberts, MD (г. Сан-Франциско, США). По итогам конференции участниками было принято единодушное заключение о необходимости принятия закона о донорстве органов человека и их трансплантации.



*Выступление профессора Калифорнийского университета
John P. Roberts*

В ходе двух заседаний конференции «Клеточная терапия, тканевая инженерия и регенеративная медицина» участники обсуждали последние достижения и проблемы клеточной, тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Насыщенная программа конгресса включала VIII Шумаковские чтения, посвященные 50-летию первой в мире трансплантации сердца и 30-летию первой успешной трансплантации сердца в России.

В рамках конгресса была проведена традиционная конференция «Научные школы и новые имена» с представлением научных школ и их воспитанников – молодых ученых и результатов их научных исследований.

Проведены семинары с обсуждением вопросов иммуносупрессивной терапии, малоинвазивных вмешательств в трансплантации печени, трансплантации органов пациентам высокого риска.

В докладах конференции «Перфузионные технологии: перспективные разработки» были отражены основные проблемы и современное состояние использования систем вспомогательного кровообращения.



*Рабочий момент заседания III Российского национального конгресса
«Трансплантация и донорство органов»*

В программу конгресса были включены учебные мероприятия Национальной школы трансплантологии. Участники получили свидетельства государственного образца, подтверждающие получение зачетных единиц в рамках системы непрерывного медицинского образования.

Насыщенная программа конгресса включила более 80 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 конгресса обсудили современные научные и образовательные проблемы, среди которых использование передовых биомедицинских технологий, достижения регенеративной медицины, клеточные технологии, создание систем вспомогательного кровообращения и искусственных органов.

Материалы конгресса опубликованы в Приложении к журналу «Вестник трансплантологии и искусственных органов» [3]. В него включены более 200 тезисов докладов и выступлений участников из регионов Российской Федерации, стран ближнего зарубежья.

Список литературы

1. *Готье С.В.* Трансплантология: от невероятного – к очевидному. – М.–Тверь: Триада, 2017. – 48 с.
2. Трансплантология и искусственные органы: учебник / Под ред. акад. РАН С.В. Готье. – М.: Лаборатория знаний, 2018. – 319 с.: ил.
3. Материалы III Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов» 2–4 октября 2017 года, г. Москва // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX, приложение. – 228 с.

**II. ДОНОРСТВО
И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
В 2017 ГОДУ
(X сообщение регистра
Российского
трансплантологического
общества)**

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017 ГОДУ (X сообщение регистра Российского трансплантологического общества)

Готье С.В., Хомяков С.М.

Введение

Вот уже 10 лет существует трансплантационный регистр Российского трансплантологического общества. Потребность в нем возникла давно, и год от года она лишь возрастала по мере развития донорства и трансплантации органов в стране, с расширением географии трансплантационных программ и увеличением числа центров трансплантации.

Созданию регистра именно в 2008–2009 гг. поспособствовали консолидация медицинского сообщества трансплантологов в Российское трансплантологическое общество (октябрь 2008 г.), а также объединение ведущих трансплантологов страны под эгидой профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России (май 2009 г.).

Рабочая группа РТО и НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова ежегодно проводит сбор, обработку и анализ данных о донорстве и трансплантации органов в стране, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2017 гг. [1–8].

Данные предоставляются 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.

С 2016 г. регистр используется в качестве инструмента контроля качества и полноты сбора данных в информационной системе учета донорских органов и тканей человека, доноров и реципиентов, действующей в соответствии с приказом Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н.

Рабочая группа выражает благодарность всем постоянным и новым участникам регистра, предоставившим данные.

Сбор данных для регистра осуществляется путем анкетирования всех центров трансплантации в Российской Федерации. Сравнительный анализ полученных данных проводится в динамике лет, между отдельны-

ми регионами, центрами трансплантации и данными международных регистров.

Центры трансплантации и листы ожидания

На 31 декабря 2017 года в РФ функционировали 52 центра трансплантации органов, из которых трансплантация почки осуществлялась в 41, трансплантация печени – в 24, трансплантация сердца – в 16, трансплантация поджелудочной железы – в 3, трансплантация легких – в 4.

Структура центров трансплантации органов в РФ в 2017 году по их ведомственной принадлежности представлена на рис. 1.

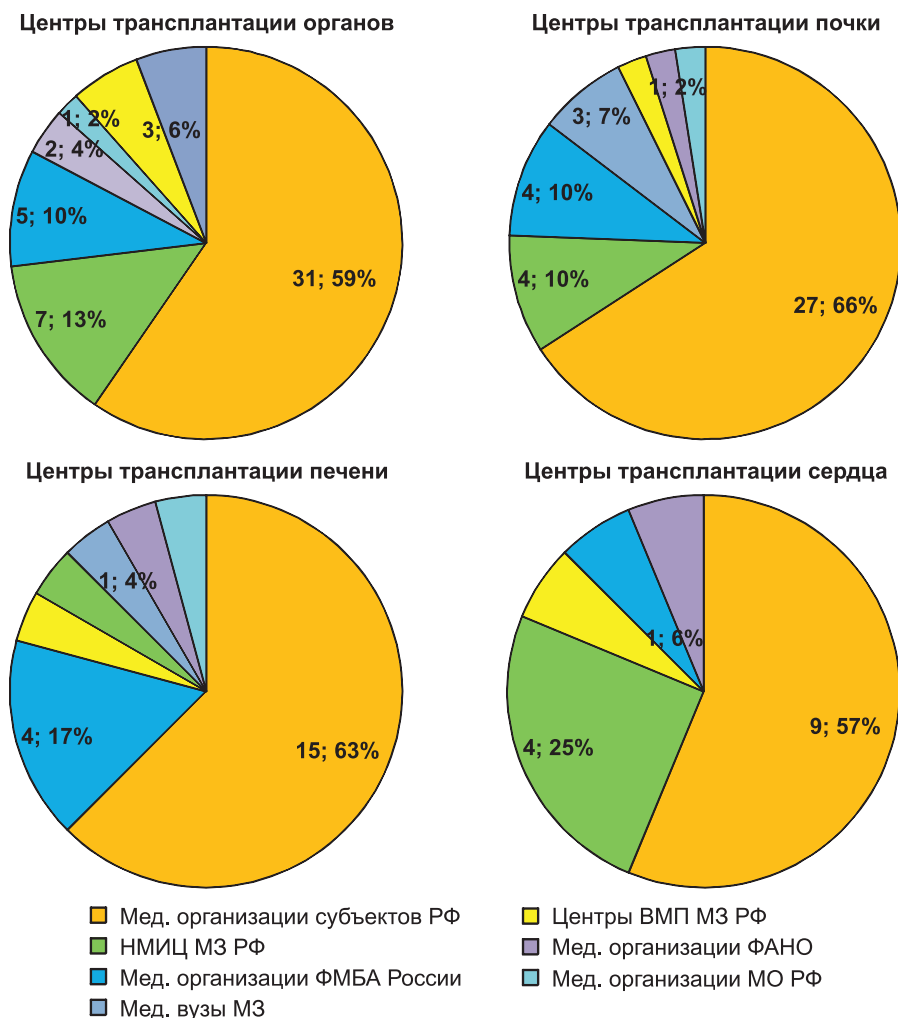


Рис. 1. Структура центров трансплантации органов в РФ в 2017 году с учетом их ведомственной принадлежности

Из 52 функционирующих центров трансплантации органов 21 – учреждения федерального подчинения, включая 13 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Федерального агентства научных организаций, 5 учреждений Федерального медико-биологического агентства, 1 учреждение Министерства обороны Российской Федерации; 31 – учреждения субъектов РФ.

За период наблюдения с 2006 г. число центров трансплантации органов в РФ увеличилось на 21 (+67,7%), соответствующие данные с учетом специализации центров и их ведомственной принадлежности представлены в табл. 1.

Таблица 1

Число центров трансплантации органов с учетом ведомственной принадлежности в РФ в 2006 и 2017 гг.

№ пп.	Медицинские организации	Число центров трансплантации органов											
		Транс- плантация органов			Трансплан- тация почки			Транс- плантация печени			Транс- плантация сердца		
		2006 г.	2017 г.	Изм.	2006 г.	2017 г.	Изм.	2006 г.	2017 г.	Изм.	2006 г.	2017 г.	Изм.
1	Федерального подчинения	11	21	10	11	14	3	3	9	6	1	7	6
1.1	Минздрава России	7	13	6	7	8	1	2	3	1	1	5	4
1.2	ФМБА России	2	5	3	2	4	2	0	4	4	0	1	1
1.3	ФАНО (РАН)	2	2	0	2	1	−1	1	1	0	0	1	1
1.4	МО РФ	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0
2	Субъектов РФ	20	31	11	20	27	7	2	15	13	1	9	8
3	Всего	31	52	21	31	41	10	5	24	19	2	16	14

Число центров трансплантации почки с 2006 г. увеличилось на 10 (+32,3%), в основном за счет региональных центров (+7 центров).

Число центров трансплантации печени с 2006 г. увеличилось на 19 (в 3,8 раза), в основном за счет региональных центров (+13 центров) и центров ФМБА (+4).

Число центров трансплантации сердца с 2006 г. увеличилось на 14 (в 7 раз), в основном за счет региональных центров (+8 центров) и центров Минздрава России (+4).

В табл. 2 представлены данные о числе потенциальных реципиентов в листах ожидания в центрах трансплантации.

Таблица 2

Центры трансплантации на территории РФ, листы ожидания

Федеральный округ, регион, численность населения в 2017 г. (млн чел.)* Вид трансплантации	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	Архангельская область без Ненецкого АО	Новосибирская область	Кемеровская область	Иркутская область	Омская область	Алтайский край	Красноярский край	Свердловская область	Тюменская область без автономных округов	Ханты-Мансийский АО – Югра	Челябинская область	Самарская область	Саратовская область	Нижегородская область	Республика Татарстан	Республика Башкортостан		Оренбургская область	Пермский край	Ульяновская область
1	12,4	1,6	2,3	5,6	2,5	4,2	5,3	1,1	2,8	2,7	2,4	2,0	2,4	2,9	4,3	1,5	1,6	3,5	3,2	2,5	3,2	3,9	4,1	2,0	2,6	1,3	1,0
	7,4						1,8																				
2	146,8																										29
ПОЧКА																											
Число центров трансплантации	10	1	1	1	1	1	4	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
	41																										
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2017 г.	866	18	13	72	26	41	62	35	64	66	17	11	28	47	52	88	97	7	68	38	55	28	45	30	28	0	23

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	25	26	27	28	29
Общее количество пациентов в ЛЮ в течение 2017 г.	5531	2017	56	118	298	101	82	190	35	124	147	48	50	107	103	238	88	97	149	254	100	428	201	240	100	99	0	61
Количество пациентов в ЛЮ на 31.12.17 г.	4278	1306	47	105	262	84	62	129	35	91	101	44	43	88	74	207	79	90	134	211	87	404	194	198	77	71	0	55
Количество пациентов в ЛЮ, умерших в течение 2017 г.	78	21	1	7	3	0	2	4	0	4	2	0	1	5	0	1	1	1	0	0	3	9	1	5	5	2	0	0
ПЕЧЕНЬ																												
Число центров трансплантации	24	5	1	0	2	0	1	3	0	1	1	0	1	1	2	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1
Количество пациентов, включенных в ЛЮ впервые в течение 2017 г.	767	369	19	0	32	0	54	112	0	51	9	0	1	13	24	39	0	0	4	0	0	24	1	9	0	0	0	6
Общее количество пациентов в ЛЮ в течение 2017 г.	1666	584	74	0	78	0	88	242	0	87	55	2	12	26	24	120	0	0	30	0	0	144	1	89	0	0	0	10
Количество пациентов в ЛЮ на 31.12.17 г.	1087	225	68	0	53	0	70	188	0	51	54	2	11	22	8	91	0	0	25	0	0	131	1	80	0	0	0	7

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	25	26	27	28	29
Количество пациентов в ЛЮ, умерших в течение 2017 г.	141	42	3	0	6	0	10	29	0	14	0	0	0	2	5	15	0	0	3	0	0	5	0	6	0	0	0	1
СЕРДЦЕ																												
Число центров трансплантации	16	4	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛЮ впервые в течение 2017 г.	405	241	5	0	40	0	5	31	0	7	25	0	0	0	25	8	0	0	8	0	0	0	1	9	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛЮ в течение 2017 г.	645	304	14	0	52	0	12	44	0	35	46	0	0	0	37	55	0	0	10	7	0	0	1	28	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛЮ на 31.12.17 г.	351	109	12	0	35	0	10	23	0	26	38	0	0	0	25	43	0	0	8	0	0	0	0	22	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛЮ, умерших в течение 2017 г.	42	14	1	0	3	0	0	5	0	2	3	0	0	0	5	5	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0
ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА																												
Число центров трансплантации	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	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	25	26	27	28	29
Количество пациентов, включенных в ЛЮ впервые в течение 2017 г.	23	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛЮ в течение 2017 г.	160	124	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛЮ на 31.12.17 г.	154	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛЮ, умерших в течение 2017 г.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ЛЕТКИЕ																												
Число центров трансплантации	4	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛЮ впервые в течение 2017 г.	49	43	0	0	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛЮ в течение 2017 г.	94	76	0	0	17	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	25	26	27	28	29
Количество пациен- тов в ЛО на 31.12.17 г.	56	42	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умер- ших в тече- ние 2017 г.	13	11	0	0	2	0	0	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/Popul2017.xls.

Действующие в РФ центры трансплантации (52) расположены в 29 субъектах РФ с общим населением 91,4 млн человек, из них в Москве и Московской области работает 11 центров, в Санкт-Петербурге и Ленинградской области – 6 центров.

За период наблюдения с 2006 г. число регионов, где выполняются трансплантации органов, увеличилось на 10 (52,6%). Возможность оказания медицинской помощи по трансплантации органов, не покидая свой регион, дополнительно получили жители Архангельской области, Краснодарского края, Ростовской области, Пермского края, Ульяновской области, Тюменской области и ХМАО – Югры, Челябинской области, Республики Алтай, Красноярского края – всего 26,7 млн граждан (рис. 2).

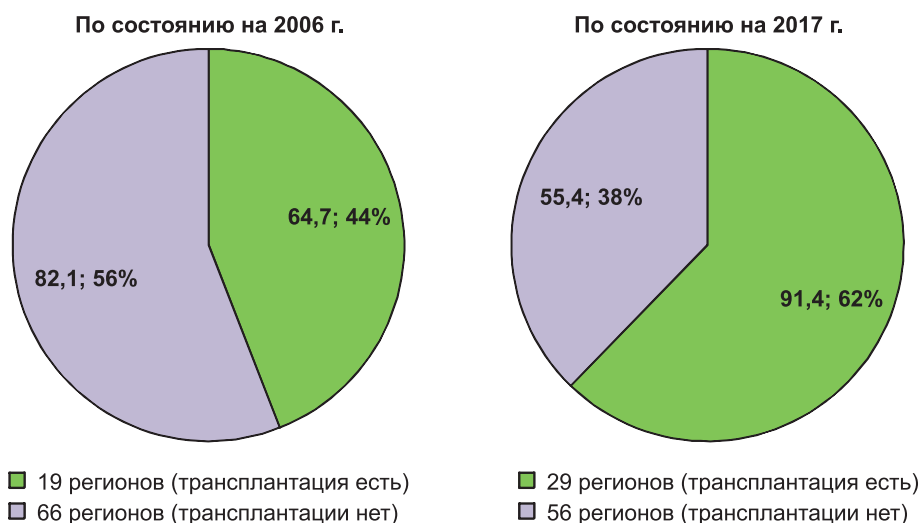


Рис. 2. Динамика численности населения регионов РФ, в которых медицинская помощь по трансплантации органов оказывается (не оказывается) в 2006 и в 2017 гг.

Вместе с тем 56 субъектов РФ с населением 55,4 млн человек не имеет на своей территории работающих центров трансплантации, несмотря на существующую потребность в трансплантации органов (это прежде всего пациенты, получающие заместительную почечную терапию) и неиспользуемый ресурс донорских органов [9].

В листе ожидания трансплантации почки в течение 2017 г. в РФ состояло 5531 потенциальных реципиентов, то есть 13,8% от общего числа пациентов, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом (приблизительно 40 000 – по данным Российского диализного общества). Из них 1925 были включены в лист ожидания в 2017 г. впервые. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации почки состояли

2017 потенциальных реципиентов (36,5% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации почки в РФ в 2017 г. составил 1,4% (78 пациентов).

В листе ожидания трансплантации печени в течение 2017 г. состояло 1666 потенциальных реципиентов, из них 767 были включены в лист ожидания впервые в 2017 году. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации печени состояло 584 потенциальных реципиента (35,1% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации печени в РФ в 2017 г. составил 8,5% (141 пациент).

В листе ожидания трансплантации сердца в течение 2017 г. состояло 645 потенциальных реципиентов, из них 405 были включены в лист ожидания впервые в 2017 году. В Москве в листе ожидания трансплантации сердца состояло 304 потенциальных реципиента (47,1% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации сердца в России составил 6,5% (42 пациентов).

Динамика показателей, связанных с листом ожидания трансплантации органов, в РФ в период с 2012 г. по 2017 г. представлена в табл. 3.

Таблица 3

**Показатели, связанные с листом ожидания трансплантации
органов, в РФ в период с 2012 г. по 2017 г.**

Показатель	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	изм. (%)
Число пациентов в листе ожидания трансплантации почки	3471	4360	4826	4357	5050	5531	59,3
<i>Средний срок ожидания, лет</i>	3,7	4,7	4,7	4,6	4,7	4,7	27,6
<i>Смертность в листе ожидания, %</i>	2,4	2,9	1,2	1,9	1,5	1,4	−40,3
Число пациентов в листе ожидания трансплантации печени	592	884	1075	1195	1558	1666	181,4
<i>Средний срок ожидания, лет</i>	2,4	3,3	3,6	3,7	4,1	3,8	56,1
<i>Смертность в листе ожидания, %</i>	9,8	7,6	8,2	9,6	5,4	8,5	−13,6
Число пациентов в листе ожидания трансплантации сердца	399	402	428	434	497	645	61,7
<i>Средний срок ожидания, лет</i>	3,0	2,5	2,6	2,4	2,3	2,6	−14,7
<i>Смертность в листе ожидания, %</i>	7,7	12,4	10,5	9,2	7,4	6,1	−20,8

Согласно представленным данным, в РФ в период 2012–2017 гг. наблюдается увеличение числа пациентов в листе ожидания трансплантации почки (+59,3%), печени (+181,4%) и сердца (+61,7%). При этом вырос средний срок ожидания трансплантации почки (+27,6%), печени (+56,1%) и снизился средний срок ожидания трансплантации сердца (–14,7%). Смертность в листе ожидания трансплантации органов снизилась на 40,3% для почки, на 13,6% – для печени, на 20,8% – для сердца.

В 2017 году всего было выполнено 1896 трансплантаций органов, или 12,9 на 1 млн населения (в 2016 г. – 1704, или 11,6 на 1 млн населения), табл. 4 и 5.

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, в 2017 г. за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», было выполнено 1443 (76,1%) трансплантации органов (в 2016 г. – 1354, 79,5%), рис. 3.

Таблица 4

Донорство и трансплантация органов в РФ в 2017 году

Показатель	Количество (абс.)	Показатель на 1 млн населения*
Донорство органов		
Всего доноров органов	896	6,1
Посмертные доноры	564	3,8
Живые (родственные) доноры	332	2,3
Трансплантация органов		
Всего пересажено органов,	1896	12,9
<i>из них несовершеннолетним</i>	215	1,5
Почка,	1175	8,0
в т. ч. трупная	974	6,6
от живого донора	201	1,4
<i>из них несовершеннолетним</i>	105	0,7
Печень,	438	3,0
в т. ч. трупная	307	2,1
от живого донора	131	0,9
<i>из них несовершеннолетним</i>	106	0,7
Сердце	252	1,7
<i>из них несовершеннолетним</i>	3	0,0
Поджелудочная железа	6	0,0
Легкие	25	0,2
<i>из них несовершеннолетним</i>	1	0,0

Примечание. * Численность населения РФ в 2017 г. – 146,8 млн чел. (http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2017.xls).

Таблица 5

Трансплантационная активность центров РФ в 2017 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 «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	503	184	124	60	141	73	68	161	3	14	0	0
2	Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	55	55	39	16	0	0	0	0	0	0	0	0
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, ЦФО	49	49	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, ЦФО	49	40	16	24	8	0	8	0	1	0	0	0
5	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	64	14	14	0	50	17	33	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, ЦФО	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	16	16	15	1	0	0	0	0	0	0	0	0
8	ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, ЦФО	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
9	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	308	192	188	4	87	83	4	20	0	9	0	0
10	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	70	57	54	3	13	12	1	0	0	0	0	0
11	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Московская область, ЦФО	23	20	16	4	0	0	0	3	0	0	0	0
12	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Свяителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	12	8	8	0	3	3	0	1	0	0	0	0
13	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	7	7	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
14	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	64	33	33	0	16	16	0	14	0	1	0	0
15	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0
16	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	21	21	17	4	0	0	0	0	0	0	0	0
17	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	29	18	18	0	9	8	1	2	0	0	0	0
18	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	20	0	0	0	20	20	0	0	0	0	0	0
19	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	16	0	0	0	0	0	0	16	0	0	0	0
20	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	38	36	24	12	1	1	0	0	0	1	0	0
21	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	12	12	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	20	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
23	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, СЗФО	5	1	1	0	4	4	0	0	0	0	0	0
24	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, СЗФО	3	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
25	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	12	9	6	3	3	2	1	0	0	0	0	0
26	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	7	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0
27	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	69	33	29	4	36	22	14	0	0	0	0	0
28	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
29	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	44	44	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	МБУЗ «Городская клиническая больница им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, СФО	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
31	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	7	7	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
32	ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, Омск	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
33	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск, СФО	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
34	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, СФО	17	15	14	1	2	2	0	0	0	0	0	0
35	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» г. Красноярск, СФО	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
36	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, СФО	20	16	15	1	4	4	0	0	0	0	0	0
37	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск, СФО	25	14	14	0	7	7	0	4	0	0	0	0
38	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	51	30	30	0	14	14	0	7	0	0	0	0
39	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	18	15	15	0	2	2	0	1	0	0	0	0
40	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, УФО	11	11	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0
41	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, УФО	9	9	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0
42	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	43	43	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, ПФО	8	8	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0
44	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, ПФО	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
45	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	35	24	15	9	9	8	1	0	2	0	0	0
46	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	25	24	6	18	1	1	0	0	0	0	0	0
47	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, ПФО	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
48	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	40	37	37	0	3	3	0	0	0	0	0	0
49	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	3	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
50	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, ПФО	3	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
51	ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучалова», Ульяновск, ПФО	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
52	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	28	28	18	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	ИТОГО в РФ	1896	1175	974	201	438	307	131	252	6	25	0	0

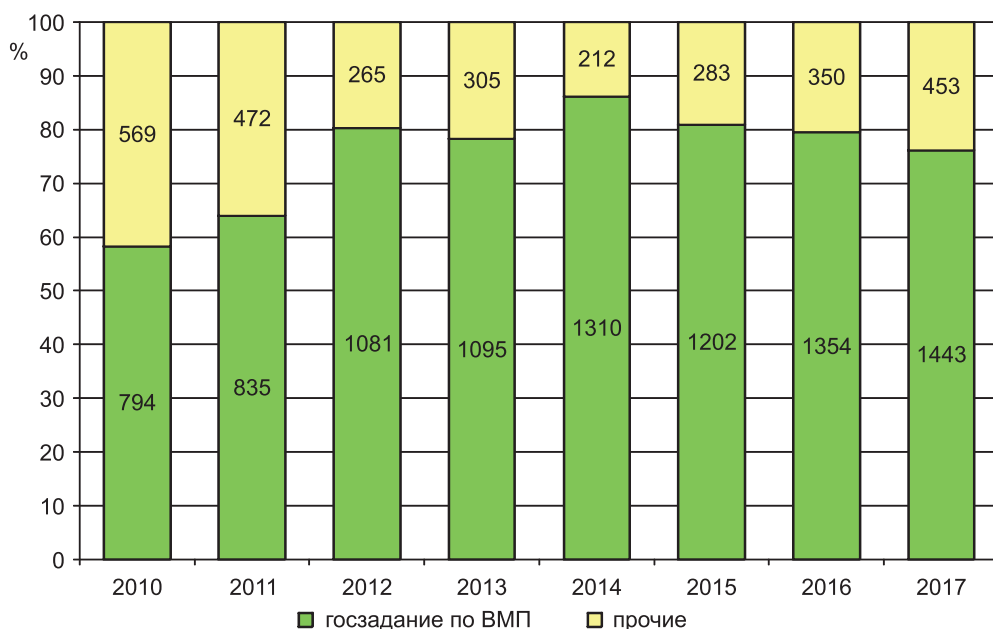


Рис. 3. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2017 гг.

С 2010 г., когда в регистр был включен данный показатель, число трансплантаций органов, выполняемых за счет средств высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», увеличилось в 1,8 раза, при этом доля трансплантаций органов, выполненных за счет указанных средств, возросла на 17,9%.

В 2017 году в выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2016 г. участвовали 48 (92,3%) из 52 центров трансплантации (табл. 4).

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2017 году составили:

- для трансплантации почки, поджелудочной железы, почки и поджелудочной железы, тонкой кишки, легких – 864,510 тыс. руб.;
- для трансплантации сердца, печени – 1099,480 тыс. руб.;
- для трансплантации комплекса «сердце – легкие» – 1568,350 тыс. руб.

(Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 г № 1403).

Органное донорство

В 2017 году донорские программы осуществлялись в 26 (из 85) субъектах РФ с населением 89,0 млн человек. Еще в 3 регионах выполнялись только трансплантации почки от живого родственного донора (Архангельская область, Пермская область, Ульяновская область).

Число медицинских организаций, участвующих в донорских программах (донорские стационары), в 2016 г. составило 201 и широко варьировало по регионам – от 1 до 33. Причем в 10 случаях донорские программы (36%) организованы на базе той медицинской организации, которая одновременно является центром трансплантации. Вклад этих программ в органное донорство РФ в 2017 г. составил 64 эффективных донора (11%).

Для сравнения: в 2012 году, когда в регистр был включен данный показатель, лишь 1 донорская программа из 18 (5,6%) была организована на базе такой медицинской организации (Омск). Вклад этой программы в органное донорство РФ в 2012 г. составил 11 эффективных доноров из 412 (2,7%), рис. 4.

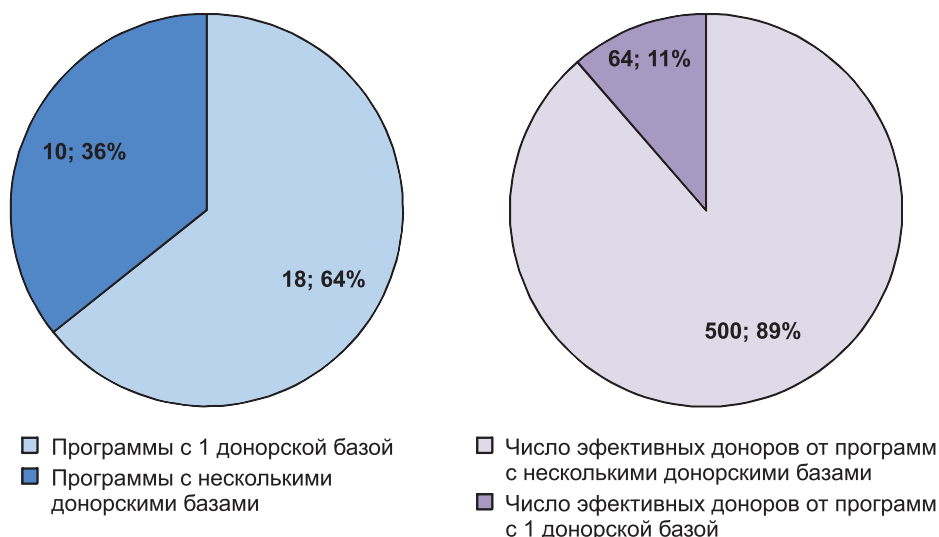


Рис. 4. Соотношение донорских программ, организованных на базе одного и на базе нескольких донорских стационаров, и их вклад в органное донорство в 2012 и 2017 гг.

Наибольшее число медицинских организаций, имеющих статус донорских стационаров, в 2017 г. функционирует в Московской области (33), Самарской области (17), Москве (17), Санкт-Петербурге, Кемеровской области, Красноярском крае, Республике Башкортостан (по 12).

Число эффективных доноров в 2017 г. составило 564, или 3,8 на 1 млн населения, это на 77 доноров больше, чем в 2016 г. (487), табл. 6 и 7. На долю Москвы и Московской области в 2017 г. приходится 47,9% (270) эффективных доноров (в 2016 г. – 45,6%, 222).

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (89,1 млн), составила 6,3 на млн населения.

Таблица 6

Донорская активность в регионах РФ в период 2006–2017 гг.

№ пп.	Регион	Центр координации органного донорства, 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
					6	7	8	9	10	11	12	13	14		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	Москва	Московский координационный центр органного донорства, Москва (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»)	12,4	17	195	15,7	192	98,5	167	85,6	636	349	3,3	89,5	
2	Московская область	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва	7,4	33	75	10,1	52	69,3	50	66,7	214	133	2,9	88,7	
3	Белгородская область	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород	1,5	1	4	2,7	4	100,0	3	75,0	12	8	3,0	100,0	

Продолжение табл. 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4	Воронежская область	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	2,3	9	1	0,4	1	100,0	1	100,0	3	2	3,0	100,0
5	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	5,6	2	19	3,4	19	100,0	19	100,0	67	33	3,5	86,8
6	Волгоградская область	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский	2,5	10	9	3,6	9	100,0	0	0,0	17	17	1,9	94,4
7	Ростовская область	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону	4,2	1	13	3,1	13	100,0	9	69,2	33	23	2,5	88,5
8	Санкт-Петербург	Центр органного и тканевого донорства, Санкт-Петербург (ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»)	5,3	12	31	5,8	31	100,0	21	67,7	71	37	2,3	59,7
9	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	1,8	1	11	6,1	11	100,0	7	63,6	29	21	2,6	95,5
10	Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	2,8	10	14	5,0	14	100,0	13	92,9	40	26	2,9	92,9
11	Кемеровская область	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	2,7	12	22	8,1	9	40,9	8	36,4	55	42	2,5	95,5

Продолжение табл. 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
12	Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	2,4	1	2	0,8	0	0,0	0	0,0	4	4	2,0	100,0
13	Омская область	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск	2,0	2	4	2,0	3	75,0	3	75,0	9	6	2,3	75,0
14	Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул	2,4	1	8	3,3	8	100,0	5	62,5	19	14	2,4	87,5
15	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск	2,9	12	27	9,3	27	100,0	17	63,0	59	42	2,2	77,8
16	Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	4,3	8	22	5,1	22	100,0	15	68,2	51	30	2,3	68,2
17	Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	3,5	1	8	2,3	8	100,0		0,0	21	15	2,6	93,8
18	Тюменская область	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень	1,5	1	4	2,7	4	100,0	0	0,0	8	8	2,0	100,0
19	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск	1,6	8	3	1,9	3	100,0	0	0,0	6	6	2,0	100,0
20	Самарская область	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗСР РФ, Самара	3,2	5	28	8,8	23	82,1	7	25,0	56	50	2,0	89,3
21	Саратовская область	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов	2,5	1	7	2,8	7	100,0	0	0,0	14	13	2,0	92,9

Окончание табл. 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
22	Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	3,2	9	10	3,1	10	100,0	8	80,0	26	15	2,6	75,0
23	Республика Татарстан	ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	3,9	1	3	0,8	3	100,0	1	33,3	8	6	2,7	100,0
24	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Кувагова», Уфа	4,1	12	22	5,4	22	100,0	4	18,2	44	37	2,0	84,1
25	Оренбургская область	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург	2,0	2	9	4,5	9	100,0	8	88,9	25	17	2,8	94,4
26	Республика Саха (Якутия)	ГАОУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск	1,0	1	4	4,0	4	100,0	2	50,0	8	6	2,0	75,0
27	Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва		28	9		8	88,9	7	77,8	21	14	2,3	77,8
		Всего	89,0	201	564	6,3	516	91,5	375	66,5	1556	974	2,8	86,3

Таблица 7
Динамика посмертного донорства (числа эффективных доноров) в период 2006–2017 гг.

№ пп	Регион	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
		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.)	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	24	25	
1	Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	111	-24	125	+14	151	+26	142	-9	183	+41	195	+12	
2	Московская область	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	61	-21	56	-5	51	-5	44	-7	39	-5	75	+36	
3	Белгородская область		2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	3	-3	1	-2	2	+1	5	+3	4	-1	4	0	
4	Воронежская область	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	6	+5	6	0	5	-1	7	+2	4	-3	1	-3	
5	Краснодарский край						3	+3	39	+36	52	+13	42	-10	41	-1	23	-18	25	+2	24	-1	19	-5	
6	Волгоградская область	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	19	+2	15	-2	18	+3	8	-10	8	0	9	+1	
7	Ростовская область																		1	+1	7	+6	13	+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	31	+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	11	-1	
10	Новосибирская область	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	20	-4	17	-3	11	-6	14	+3	9	-5	14	+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	22	-12	

Окончание табл. 7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
12	Иркутская область				4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	6	-2	9	+3	4	-5	3	-1	2	-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	4	0
14	Алтайский край														3	+3	5	+2	4	-1	4	0	8	+4
15	Красноярский край																3	+3	6	+3	18	+12	27	+9
16	Свердловская область	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	14	-1	18	+4	23	+5	18	-5	15	-3	22	+7
17	Челябинская область								6	+6	2	-4	7	+5	6	-1	10	+4	9	-1	11	+2	8	-3
18	Тюменская область																						4	+4
19	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра																						3	+3
20	Самарская область	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	19	-2	21	+2	20	-1	18	-2	26	+8	28	+2
21	Саратовская область														4	+4	7	+3	7	0	7	0	7	0
22	Нижегородская область						7	+7	11	+4	12	+1	10	-2	8	-2	12	+4	10	-2	11	+1	10	-1
23	Республика Татарстан		3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	6	-3	6	0	4	-2	1	-3	3	+2
24	Республика Башкортостан								2	+2	7	+5	14	+7	18	+4	19	+1	14	+5	20	+6	22	+2
25	Оренбургская область																		3	+3	8	+5	9	+1
26	Республика Саха (Якутия)																				2	+2	4	+2
27	ФМБА, Москва														6	+6	11	+5	14	+3	16	+2	9	-7
	ИТОГО в РФ	225	300	+75	364	+64	381	+17	487	+106	470	-17	412	-58	420	+8	465	+45	434	-31	481	+53	565	+78

Наиболее высокие показатели донорской активности наблюдались в Москве (15,7), Московской области (10,1), Красноярском крае (9,3), Самарской области (8,8), Кемеровской области (8,1), Ленинградской области (6,1) и Санкт-Петербурге (5,8). Падение уровня донорской активности в 2017 г. показали Воронежская область (0,4), Иркутская область (0,8), Республика Татарстан (0,8), Омская область (2,0).

В 2017 г. донорские программы регионов показывали разнонаправленную динамику (табл. 8).

Таблица 8

Рейтинг регионов по донорской активности в 2017 году

Субъект РФ (Регион)	Население в 2017 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения		Рейтинг	
		2017 г.	2016 г.	2017 г.	2016 г.
Москва	12,4	15,7	14,9	1	1
Московская область	7,4	10,1	5,3	2	7
Красноярский край	2,9	9,3	6,2	3	5
Самарская область	3,2	8,8	8,1	4	3
Кемеровская область	2,7	8,1	12,6	5	2
Ленинградская область	1,8	6,1	6,7	6	4
Санкт-Петербург	5,3	5,8	5,6	7	6
Республика Башкортостан	4,1	5,4	4,9	8	8
Свердловская область	4,3	5,1	3,5	9	11
Новосибирская область	2,8	5,0	3,2	10	13
Оренбургская область	2,0	4,5	4,0	11	10
Республика Саха (Якутия)	1,0	4,0	2,0	12	19
Волгоградская область	2,5	3,6	3,1	13	14
Алтайский край	2,4	3,3	1,7	14	21
Краснодарский край	5,6	3,4	4,4	15	9
Ростовская область	4,2	3,1	1,7	16	22
Нижегородская область	3,2	3,1	3,3	17	12
Саратовская область	2,5	2,8	2,8	18	16
Белгородская область	1,6	2,7	2,5	19	17
Тюменская область	1,5	2,7	0,0	20	0
Челябинская область	3,5	2,3	3,1	21	15
Омская область	2,0	2,0	2,0	22	18
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	1,6	1,9	0,0	23	0
Республика Татарстан	3,9	0,8	0,3	24	24
Иркутская область	2,4	0,8	1,3	25	23
Воронежская область	2,3	0,4	1,7	26	20
Россия (85 субъектов РФ)	146,8	3,8	3,3	—	—

В 16 регионах число эффективных доноров в 2017 г. увеличилось, суммарно на 98 (в 2016 г. – рост в 10 регионах, суммарно +82 эффективных донора).

Наиболее существенный рост донорской активности наблюдался в Московской области – с 39 (5,3 на 1 млн) до 75 эффективных доноров (10,1 на 1 млн), +36 эффективных доноров (+92,3%).

В 8 регионах число эффективных доноров в 2017 г. снизилось, суммарно на 33 (в 2016 г. – снижение в 9 регионах, суммарно –31 эффективный донор). Существенное снижение донорской активности наблюдалось в Кемеровской области –12 доноров, –35,3%; Краснодарском крае –5 доноров, –20,8% (табл. 6).

В 2017 году продолжилось расширение практики констатации смерти мозга. Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 516 (в 2016 г. – 432), их доля в общем пуле эффективных доноров увеличилась до 91,5% (в 2016 г. – 88,7%), рис. 5.

21 донорская программа работала только с донорами с диагнозом «смерть мозга» (в 2016 г. – 18 донорских программ) и лишь одна донорская программа, та же что и в 2016 г., работала только с донорами с диагнозом «биологическая смерть» (Иркутская область).

В 2017 году всего было выполнено 375 мультиорганных изъятий, что больше, чем в 2016 г. (312); доля мультиорганных изъятий при этом составила 66,5% (2016 г. – 64,1%).

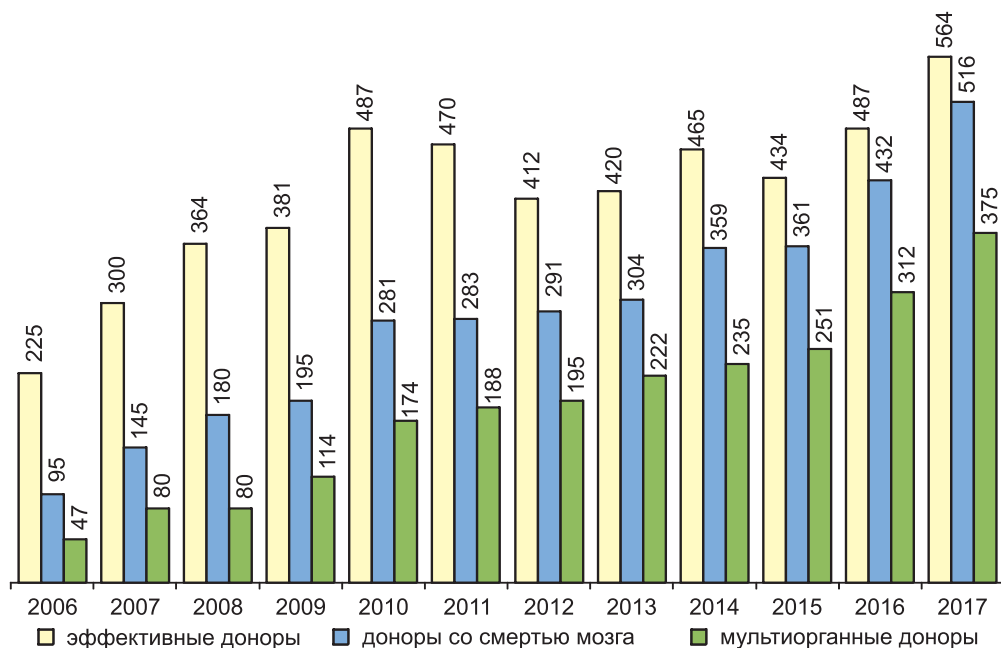


Рис. 5. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2017 гг.

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров составил 217, или 57,9% от общего числа мультиорганных доноров в стране (в 2016 г. – 164, или 52,6%).

Высокую долю мультиорганных доноров (более 70%) обеспечили донорские программы Москвы, Белгородской области, Воронежской области, Краснодарского края, Новосибирской и Омской областей, Красноярского края, Нижегородской области, Оренбургской области, а также ведомственной программы ФМБА России.

Среднее количество органов, полученное от одного донора, составило 2,8 (в 2016 г. – 2,7). Лучшие значения этого показателя наблюдались, как и прежде, в регионах, где проводится трансплантация экстраренальных органов и(или) осуществляется межрегиональная координация: Краснодарский край (3,5), Москва (3,3), Московская область (2,9), Белгородская и Воронежская области (3,0), Новосибирская область (2,9). Низкий показатель – 1,9 – зафиксирован лишь в Волгоградской области.

В 2017 г. показатель использования донорских почек составил 86,3% от количества изъятых (в 2016 г. – 87,5%).

В 13 регионах этот показатель находился в оптимальном диапазоне значений 90–100%, в 7 регионах – между 80–90% и в 6 программах составил менее 80% (Санкт-Петербург – 59,7%, Омская область – 75,0%, Свердловская область – 68,2%, Красноярский край – 77,8%, Нижегородская область – 75,0%, Республика Саха (Якутия) – 75,0%).

С 2006 г. число эффективных доноров в РФ увеличилось на 339 (в 1,5 раза). Число доноров с диагнозом «смерть мозга» увеличилось на 280 (в 2,9 раза), их доля в общем пуле доноров увеличилась на 49,3%. Число мультиорганных доноров увеличилось на 328 (в 7 раз), их доля в общем пуле доноров увеличилась на 45,6%.

Среднее количество органов, полученное от одного донора, с 2006 г. увеличилось с 2,1 до 2,8.

В 2017 году число изъятий органов от живых родственников доноров составило 332, или 37,0% от общего числа изъятий (в 2016 г. – 381; 43,9%).

Трансплантация почки

В 2017 году всего было выполнено 1175 трансплантаций почки (8,0 на 1 млн населения), что больше, чем в предыдущие годы. Трансплантации почки выполнялись в 41 центре.

Число трансплантаций трупной почки в 2017 г. составило 974, что на 116 (+13,5%) трансплантаций больше, чем в 2016 г. – 858. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 201 (2016 г. – 232).

За период наблюдения с 2006 г. число трансплантаций почки в РФ увеличилось на 619 (+111,3%), число трансплантаций трупной почки увели-

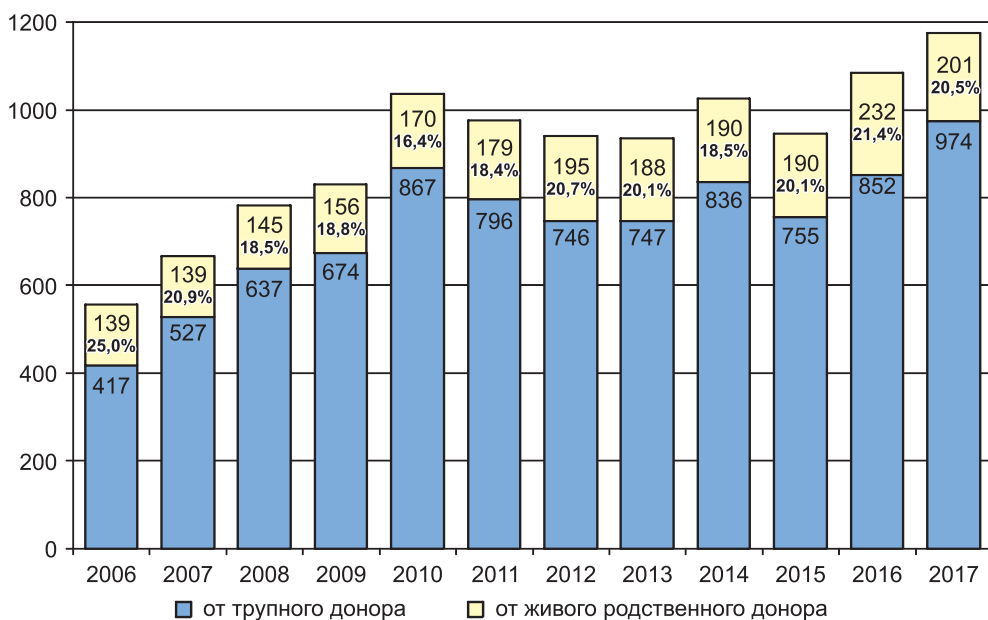
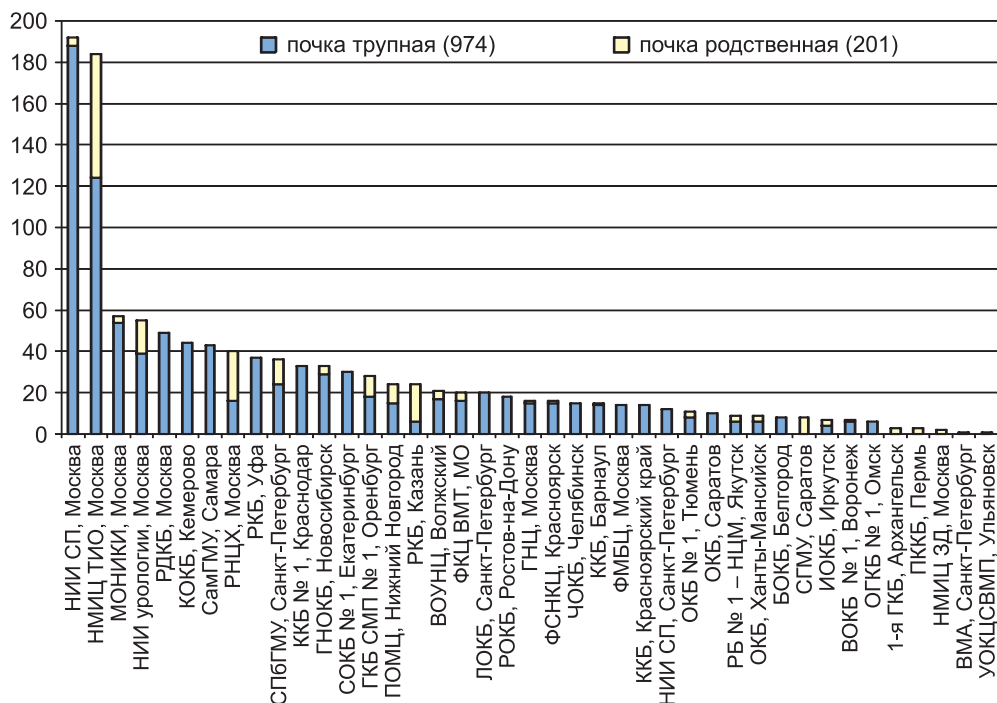


Рис. 6. Трансплантация почки в РФ в 2006–2017 гг.



**Рис. 7. Трансплантация почки в РФ в 2017 году
(количество операций по центрам трансплантации почки)**

чилося на 557 (+133,6%), число трансплантаций почки от живого родственного донора увеличилось на 62 (+44,6%), рис. 6.

Активность центров трансплантации почки в 2017 г. широко варьировала: 4 центра выполнили более 50 операций каждый, от 30 до 50 операций за год выполнили 9 центров, еще 10 центров выполнили от 15 до 29 операций, остальные 17 центров – менее 15 трансплантаций почки (рис. 7).

На долю центров трансплантации почки Москвы и Московской области, а всего их 10, приходится половина – 53,5% (629) от всех трансплантаций почки, выполняемых в стране (в 2016 г. – 540 или 49,8%). Из них 4 центра за год выполнили 50 и более трансплантаций почки – это НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (184), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (192), НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина (55), МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (57).

В 2017 году 25 центров из 41 выполняли родственные трансплантации почки, всего была проведена 201 трансплантация (в 2016 г. – 232). На долю Москвы и Московской области приходится 8 центров, выполнивших в 2017 г. 114 родственных трансплантаций почки, или 56,7% от общего числа родственных пересадок почки в России (в 2016 г. – 131, или 56,5%). Два центра выполнили 20 и более родственных трансплантаций почки: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (60), РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (24). Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2017 г. составила 17,1% от общего числа трансплантаций почки (в 2016 г. – 21,4%).

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним) в 2017 г. выполнялись в 10 центрах, всего было проведено 105 пересадок почки (2016 г. – 80), из них 95 (92,2%) в Москве, в том числе в РДКБ (49), в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (24) и в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (22), рис. 8.

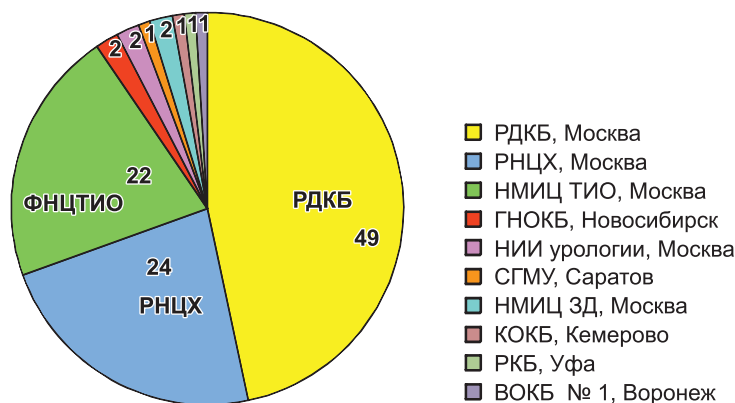


Рис. 8. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2017 году

Трансплантация экстраренальных органов

В 2017 г. было выполнено 252 трансплантации сердца (1,7 на 1 млн населения), из них 3 пересадки детям (несовершеннолетним), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2016 г. (220, +14,5%).

Трансплантации сердца выполнялись в 16 центрах (рис. 9).

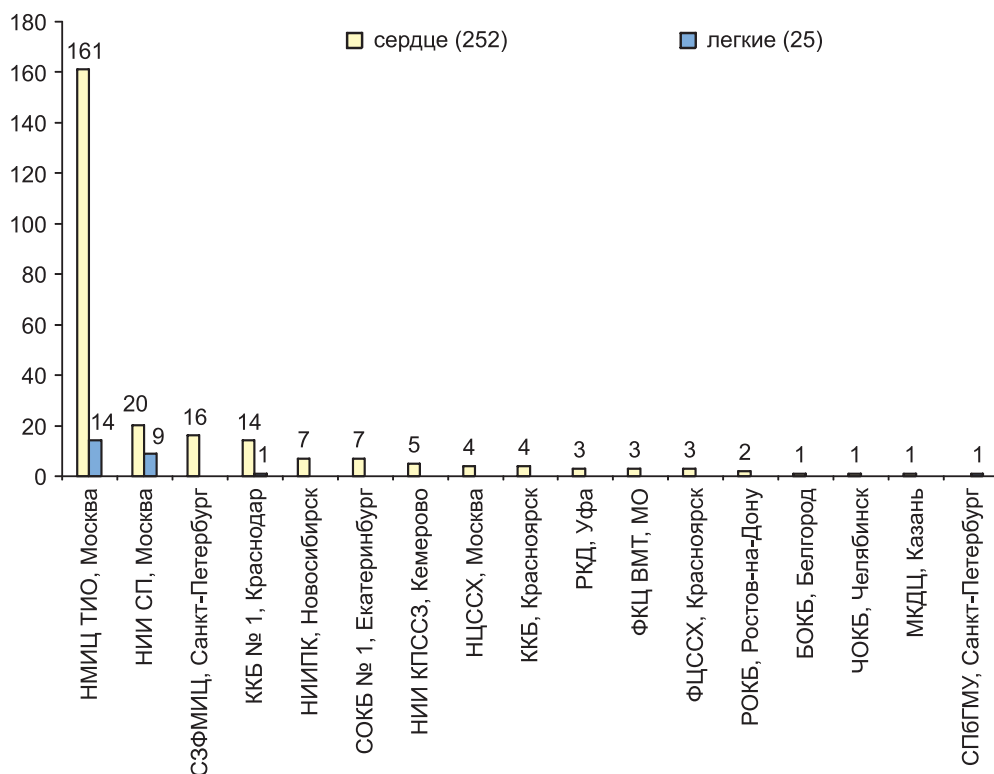


Рис. 9. Трансплантация торакальных органов (сердца, легких) в 2017 г.

В 2017 г. было открыто сразу 5 новых программ трансплантации сердца: в ФГБУ «ФКЦВМТ ФМБА», Химки – 3 пересадки сердца; в ГБУ РО «РОКБ», Ростов-на-Дону – 2 пересадки сердца; ФГБУ «ФЦССХ», Красноярск – 3 пересадки сердца; ГБУЗ «ЧОКБ», Челябинск – 1 пересадка сердца; ГАУЗ «МКДЦ», Казань – 1 пересадка сердца.

На долю НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) приходится 63,9% (161) от общего числа трансплантаций сердца в РФ. Успешная программа трансплантации сердца в этом центре наряду с новыми программами продолжает определять общий положительный тренд увеличения числа пересадок сердца в стране в 2009–2017 гг.

Кроме НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в 2017 году еще 3 центра трансплантации выполнили более 10 трансплантаций сердца – это НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва) – 20 пересадок, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. Очаповского (Краснодар) – 14 и НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) – 16.

Трансплантации легких в 2017 г. выполнялись в 4 центрах трансплантации, всего было выполнено 25 пересадок (в 2016 г. – 16): в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 14 (в 2016 – 9), в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – 9 (2016 г. – 7), в ККБ № 1 им. проф. Очаповского (Краснодар) – 1 (рис. 9).

В 2017 г. была открыта новая программа трансплантации легких в Санкт-Петербурге на базе ГБОУ ВПО «СПГМУ им. И.П. Павлова», выполнена 1 пересадка легких.

В 2017 г. всего было выполнено 438 трансплантаций печени (3,0 на 1 млн населения), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2016 г. (378, +15,9%).

Трансплантации печени выполнялись в 24 центрах (рис. 10).

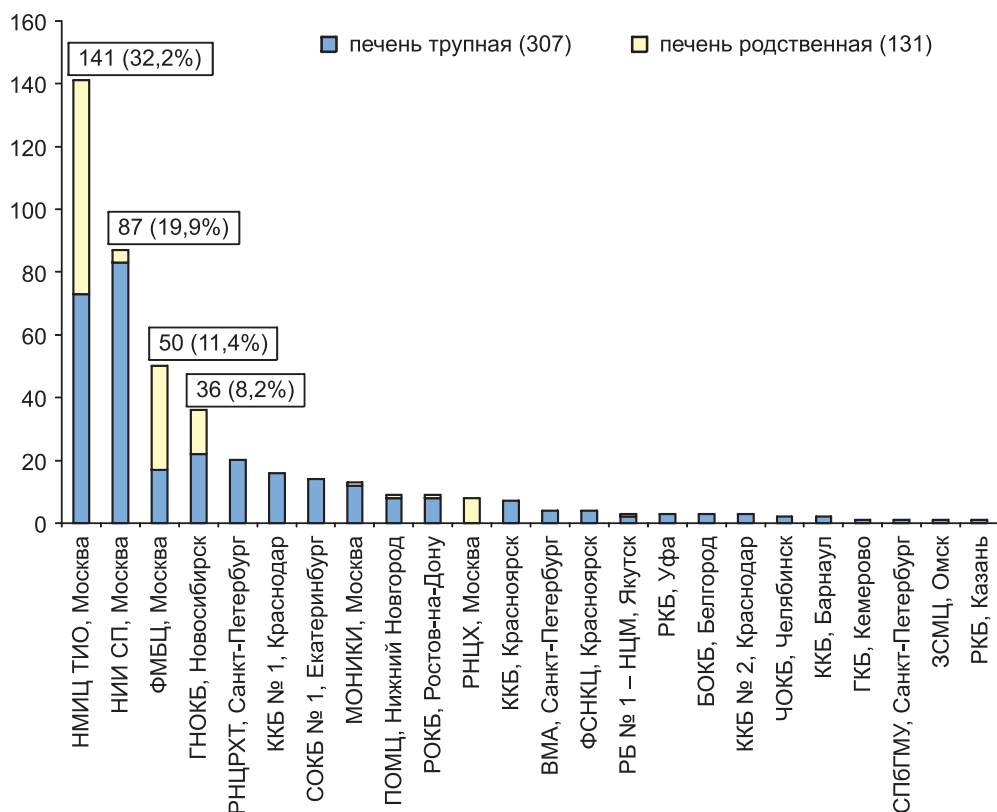


Рис. 10. Трансплантация печени в 2017 году

В 2017 г. были открыты 2 новые программы трансплантации печени: ФГБУ «ФСНКЦ ФМБА» (Красноярск) – 4 пересадки печени от посмертного донора; ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» (Казань) – 1 пересадка печени от посмертного донора.

Доля центров трансплантации Москвы (5) в трансплантации печени в 2017 г. не изменилась и составила 68,3% (299 пересадок); в 2016 г. – 68,8% (260 пересадок).

В 2017 г. 5 центров трансплантации выполнили 20 и более пересадок печени каждый: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (141), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (87), ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (50), РНЦРХТ им. А.М. Гранова (20), ГНОКБ (36). На эти центры приходится 76,3% (334) от общего числа трансплантаций печени в РФ.

В 2017 в России было выполнено 16 сплит-трансплантаций печени, из них 11 – детям. Все сплит-трансплантации были сделаны в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 11 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 131 (29,9%). В 2016 г. было 11 центров, которые выполнили 149 родственных пересадок печени (39,5%).

В 2017 г. всего было выполнено 106 пересадок печени детям (в основном раннего возраста); в 2016 г. – 96. Трансплантации печени детям выполнялись в 3 центрах: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (97), в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (8) и в ГНОКБ (1), рис. 11.

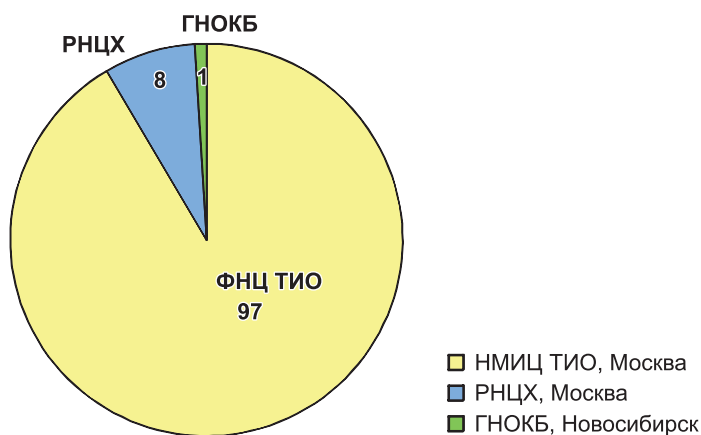


Рис. 11. Трансплантация печени детям в 2017 году

Трансплантации поджелудочной железы в 2017 г. осуществлялись в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (3), в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (1), в ПОМЦ (2); всего было выполнено 6 трансплантаций (в 2016 г. – 6).

Трансплантации поджелудочной железы выполнялись вместе с пересадкой почки.

Число экстраренальных трансплантаций в 2017 г. составило 721, или 38,0% от общего числа трансплантаций (1896), в 2016 – 620, или 36,4% от общего числа трансплантаций (1704). Вклад центров трансплантации Москвы и Московской области в трансплантацию экстраренальных органов остается определяющим и в 2017 г. составил 514 пересадок (71,3%); в 2016 г. – 440 (71,1%).

За период наблюдения с 2006 г. число трансплантаций экстраренальных органов в РФ увеличилось на 615 (в 6,8 раза), рис. 12.

Доля экстраренальных трансплантаций от общего числа трансплантаций увеличилась при этом на 22,0%.

В табл. 9 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2017 гг.

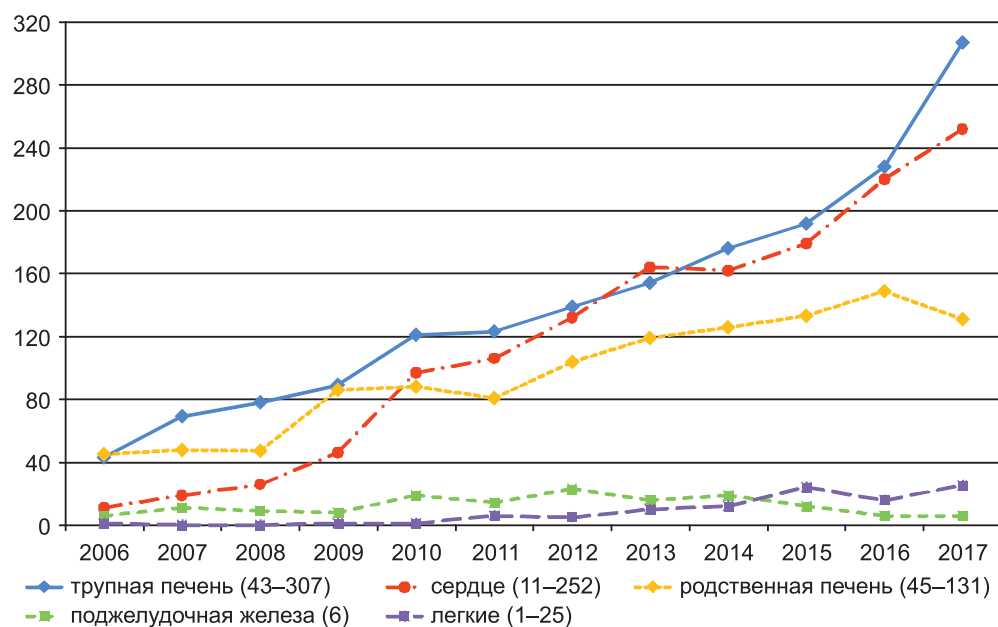


Рис. 12. Трансплантация экстраренальных органов в 2006–2017 гг.

Таблица 9

Трансплантация органов в России в период 2006–2017 гг.

№ пп	Орган	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
		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	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год
1	Почка всего,	556	+110	666	+110	782	+116	830	+48	1037	+207	975	-62	941	-34	935	-6	1026	+91	945	-81	1084	+139	1175	+91
2	в том числе трупная	417	+110	527	+110	637	+110	674	+29	867	+201	796	-71	746	-50	747	+1	836	+89	755	-81	852	+97	974	+122
3	от живого родственного донора	139	0	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	195	+16	188	-7	190	+2	190	0	232	+42	201	-31
4	Печень всего,	88	+29	117	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	243	+39	273	+29	302	+30	325	+23	378	+53	438	+60
5	в том числе трупная	43	+26	69	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	139	+16	154	+15	176	+22	192	+16	229	+37	307	+78
6	от живого родственного донора	45	+3	48	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	104	+23	119	+15	126	+7	133	+7	149	+16	131	-18
7	Сердце	11	+8	19	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	132	+26	164	+32	162	-2	179	+17	220	+41	252	32
8	Поджелудочная железа	6	+5	11	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	23	+9	14	-9	19	+5	12	-7	6	-6	6	0
9	Легкие	1	-1	0	-1	0	0	1	+1	1	0	6	+5	5	-1	10	+5	12	+2	14	+2	16	+2	25	9
10	Комплекс сердце-легкие											2	+2	2	0	1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0
11	Тонкая кишка															1	+1	1	0	0	-1	0	0	0	0
	Всего	662	+151	813	+151	942	+129	1060	+118	1363	+303	1307	-56	1345	+38	1400	+55	1522	+122	1485	-37	1704	+219	1896	+192

Пациенты с трансплантированными органами

Сведения о числе пациентов после трансплантации органов в РФ содержит Федеральный регистр, который ведется Минздравом России в целях организации лекарственного обеспечения пациентов дорогостоящими препаратами по программе «Семь нозологий» (см. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р; Постановление Правительства РФ № 404 от 26.04.2012 г.).

Сведения о числе пациентов с трансплантированными органами в РФ с 2013 г. по 2017 г. из Федерального регистра представлены в табл. 10.

Таблица 10

Число пациентов с трансплантированными органами в РФ в 2013–2017 гг.

Код МКБ-Х	Число пациентов в регистре, чел.								
	2013 г.	2014 г.		2015 г.		2016 г.		2017 г.	
		абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)
Z94.0 Наличие трансплантированной почки	6651	7502	12,8	8164	8,8	9063	11,0	9658	6,6
Z94.1 Наличие трансплантированного сердца	416	520	25,0	639	22,9	803	25,7	952	18,6
Z94.2 Наличие трансплантированного легкого	2	3	50,0	4	33,3	5	25,0	8	60,0
Z94.4 Наличие трансплантированной печени	1150	1406	22,3	1649	17,3	1948	18,1	2152	10,5
Z94.8 Наличие других трансплантированных органов и тканей (костного мозга, кишечника, поджелудочной железы)	334	467	39,8	654	40,0	808	23,5	909	12,5
ИТОГО	8553	9898	15,7	11 110	12,2	12 627	13,7	13 679	8,3

Согласно данным Федерального регистра в РФ в 2017 г. было 12 770 пациентов с трансплантированными органами (87 на млн населения); из них после трансплантации почки 9658 (65,8 на млн), после трансплантации печени 2152 (14,7 на млн), после трансплантации сердца 952 (6,5 на млн).

С 2013 г. (за 5 лет) число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось на 4551 (55,4%).

Заключение

За 10 лет работы трансплантационный регистр РТО сформировался в эффективный инструмент для изучения состояния и планирования развития донорства и трансплантации органов в отдельных регионах и в стране, он не уступает в полноте и корректности системе учета по приказу Минздрава № 355н и дополняет ее в области анализа.

Новым стимулом для развития регистра в 2018 году будет являться активность НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России в статусе национального медицинского исследовательского центра, ответственного за организационно-методическое и научно-методическое руководство учреждениями по профилю «трансплантация», включая мониторинг результатов трансплантаций.

Что касается итогов оказания трансплантологической помощи населению в 2017 году, то результаты внушают сдержанный оптимизм – в РФ наблюдается стойкая тенденция к увеличению числа эффективных доноров +15,8% (564), увеличению числа трансплантаций органов +12,3% (1896), +7 новых центров трансплантации.

За последние годы для нашей отрасли сложилась новая ситуация – были созданы ряд существенных предпосылок для качественного и количественного скачка в развитии донорства и трансплантации органов:

- нормативно-правовая база (271-ФЗ);
- методическая база (клинические рекомендации, НМИЦ);
- финансовая база (ВМП, субсидии на донорство, программа лекарственного обеспечения «Семь нозологий»);
- стратегическая база (Государственная программа «Развитие здравоохранения»);
- материально-техническая база (Государственная программа «Модернизация здравоохранения»);
- рост числа пациентов в листе ожидания (прежде всего за счет увеличения числа пациентов на диализе);
- маршрутизация пациентов с ЧМТ и ОНМК (региональные сосудистые центры, нейротравматологические центры).

Те регионы и медицинские организации, которые сумели организовать должным образом свои донорские и трансплантационные программы, получили существенный рост. Яркий пример – Москва и Московская область. Регионы и медицинские организации без стратегии развития, без системы трансплантационной координации, работающие на одном лишь энтузиазме трансплантологов, демонстрировали стагнацию или же спад. Примеры – Омск, Иркутск, Воронеж, Волгоград, Казань.

В связи с этим одна из важных задач на ближайшие годы – это распространение при методическом участии НМИЦ положительного опыта и организационной модели донорства и трансплантации органов из успешных регионов в другие субъекты РФ для выстраивания там эффективных программ (их перезагрузки).

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. 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. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году (IX сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). Трансплантология: итоги и перспективы. Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2017. – С. 33–66.
9. 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.

**III. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНОГО
МЕДИЦИНСКОГО
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ЦЕНТРА В ОБЛАСТИ АНАЛИЗА
И СТРАТЕГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ПРОФИЛЮ
«ТРАНСПЛАНТАЦИЯ»**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА В ОБЛАСТИ АНАЛИЗА И СТРАТЕГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ПРОФИЛЮ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ»

Хомяков С.М.

Национальные медицинские исследовательские центры

22 декабря 2017 года Министр здравоохранения Российской Федерации Вероника Скворцова, выступая перед журналистами, сообщила о завершении работы по воссозданию системы национальных медицинских исследовательских центров в стране¹.

Юридически это было оформлено приказом Минздрава России от 11 сентября 2017 года № 622 «О сети национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров». В целях реализации пунктов 8 и 12 Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной Распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2580-р (далее – Стратегия), в России формируется сеть национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров на базе научных организаций, подведомственных Минздраву России.

Состав сети национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России
3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России

¹ <https://riaami.ru/2017/12/minzdrav-vossozhdal-sistemu-natsionalnyh-meditsinskih-issledovatelских-tsentrov/>

4. ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
5. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
6. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
7. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России
8. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России
9. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
10. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
11. ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
12. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России
13. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
14. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России
15. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России
16. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России
17. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России
18. ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России
19. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России
20. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

Стратегия предусматривает повышение структурной эффективности медицинской науки и формирование центров лидерства. Целью планируемых преобразований является формирование единого научного пространства медицинской науки с взаимодополняющими компетенциями научных коллективов, развитием инфраструктуры и развитием технологий трансляционной медицины, охватывающей всю инновационную цепочку от лаборатории до клиники.

Такие преобразования должны создать взаимосвязь между состоянием здоровья нации, проводимыми научно-исследовательскими работами и предоставлением населению качественной доступной медицинской помощи.

Реструктуризацию организаций медицинской науки, согласно Стратегии, целесообразно осуществлять в рамках научных платформ, а также перспективных планов развития этих организаций. При этом необходимо определить, какой круг научных организаций требуется для выполнения стратегических функций лидерства в отечественной науке и поддержания необходимой степени эффективности научного потенциала страны. На основании оценки результативности деятельности научных организаций еще в 2012 году было запланировано сформировать программы дальнейшего развития лидирующих и стабильных научных организаций, а также мероприятия по реорганизации или ликвидации неэффективных научных организаций. Средства, сэкономленные за счет сокращения неэффективных организаций и подразделений, необходимо направить на развитие и расширение деятельности более результативных организаций.

Стратегией предусматривается технологическое обновление научной инфраструктуры, в частности создание сети центров доклинической и трансляционной медицины, сертифицированных вивариев, банков биологического материала и чистых клеточных линий и центров биоинформатики, а также формирование системы центров лидерства по приоритетным направлениям, то есть закрепление за лидирующими научными организациями функций по методологическому сопровождению исследовательских проектов. Необходимо мотивировать инициирование создания исследовательских групп на базе нескольких ведущих научных организаций или лабораторий, способных к генерации и реализации междисциплинарных исследований. Необходимо внедрение методов стратегического и проектного управления.

В реализации Стратегии выделены следующие этапы:

- первый этап (инфраструктурный) – 2013–2016 годы;
- второй этап (интеграционный) – 2017–2020 годы;
- третий этап (масштабирование инновационной деятельности) – 2021–2025 годы.

В соответствии со Стратегией в 2013–2016 гг. были сформированы научные платформы по приоритетным направлениям медицинской науки и нормативная правовая база, необходимая для достижения запланированных результатов и индикаторов, разработаны ведомственные планы реализации Стратегии, программа мероприятий по развитию медицинской науки и классификатор тематик научных исследований в медицине. Также были уточнены государственные задания для учреждений, подведомственных соответствующим федеральным органам исполнительной власти, создан межведомственный совет по медицинской науке, учтены особенности администрирования интеллектуальной собственности в медицинской науке.

На первом этапе реализации Стратегии проводился аудит научных организаций, по результатам которого принимались решения об их укрупнении и профилировании в рамках научных платформ. Были определены центры лидерства (головные институты), началась модернизация инфраструктуры медицинской науки и выполнение указанными учреждениями ориентированных фундаментальных исследований в рамках бюджетного финансирования на основе государственного задания, в соответствии с приоритетами научных платформ, а также проведение доклинических и клинических исследований инновационных продуктов с использованием программно-целевого финансирования. Были созданы условия для коммерциализации ранних этапов инновационных разработок, а также конечных результатов на всем протяжении инновационного цикла.

Согласно Стратегии, были сформированы научно-образовательные кластеры и проведено расширение кооперации научно-исследовательских лабораторий, факультетов и кафедр ведущих вузов страны, клиник научно-исследовательских центров и вузов, передовых компаний реального сектора экономики, академических институтов и отраслевых научных организаций, кардинальное расширение международной интеграции российских вузов. Были открыты базовые кафедры вузов в научно-исследовательских институтах, национальных исследовательских центрах и государственных научных центрах.

Внедрено полномасштабное функционирование «инновационного трансфера», в рамках которого планируется взаимодействие ключевых институтов развития, научных фондов, создание открытой базы данных инновационных проектов в медицинской науке.

В соответствии со Стратегией в 2017–2020 гг. планируется продолжить укрупнение, профилирование и реорганизацию ведомственных научных организаций в соответствии с научными платформами, а также кардинальное обновление их материально-технической базы. Планируется, что финансирование ориентированных фундаментальных исследований будет сконцентрировано на работах, характеризующихся глобальной кон-

курентоспособностью. На основании подготовленных регистрационных досье планируется начать клинические исследования инновационных продуктов. Одновременно планируется провести доклинические испытания следующей серии инновационных продуктов.

Предусматривается увеличение числа стажировок молодых специалистов в ведущих исследовательских и биотехнологических центрах мира. Планируется создание центров по приоритетным направлениям медицинской науки и технологий с участием зарубежных научных организаций и компаний, а также лабораторий, центров трансфера технологий, будет осуществлена гармонизация российских и международных регламентов и стандартов в области медицинской науки и технологий.

В соответствии со Стратегией в 2021–2025 гг. планируется расширить условия для коммерциализации разработанных инновационных продуктов с гарантированной их закупкой государством. Вывод продуктов на рынок обеспечит возможности возмещения затрат всеми участниками процесса и инвестирования полученных средств в новые проекты и разработки. Планируется качественно повысить уровень научных исследований российских медицинских учреждений, престиж медицинских научных специальностей для молодых специалистов и удельный вес российских публикаций в общемировом рейтинге.

Национальный медицинский исследовательский центр по профилю «трансплантация»

В соответствии с приказом Минздрава России от 11 сентября 2017 года № 622 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России также вошел в сеть национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров.

Приказом Минздрава России от 12 июля 2017 года № 420 в устав ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России были внесены необходимые изменения.

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

Были дополнены предмет и цели деятельности:

- развитие науки, техники и инноваций в сфере здравоохранения, обеспечение системы здравоохранения высококвалифицированными медицинскими работниками, совершенствование организации и оказания медицинской помощи с использованием технологий в области трансплантологии;

- выполнение функций национального медицинского научно-исследовательского центра, в том числе организационно-методическое руководство организациями соответствующего профиля.

Дополнены виды деятельности, осуществляемые за счет средств федерального бюджета:

- организационно-методическое и научно-методическое руководство в сфере организации и оказания медицинской помощи с использованием технологий в области трансплантологии, в том числе с использованием информационно-телекоммуникационных технологий;
- аналитическая деятельность и формирование предложений по совершенствованию медицинской помощи в области трансплантологии;
- участие в разработке профессиональных стандартов, федеральных государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования, примерных основных образовательных программ высшего образования, примерных дополнительных профессиональных программ в области трансплантологии;
- участие в разработке клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, номенклатуры медицинских услуг, стандартов медицинской помощи, порядков оказания медицинской помощи, критериев оценки качества медицинской помощи.

Дополнены виды «внебюджетной» деятельности:

- аналитическая деятельность и формирование предложений по совершенствованию медицинской помощи с использованием технологий в области трансплантологии;
- участие в разработке клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, номенклатуры медицинских услуг, стандартов медицинской помощи, порядков оказания медицинской помощи, критериев оценки качества медицинской помощи.

Дополнен раздел по организации деятельности учреждения:

- организационно-методическое и научно-методическое руководство в сфере организации и оказания медицинской помощи с использованием технологий в области трансплантологии, осуществляется на основании договоров (соглашений) между учреждением и органами, организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения, а также посредством разработки и реализации совместных программ, проектов и иных мероприятий.

Центр организационно-методического руководства учреждениями по профилю «трансплантация»

Организация деятельности ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в статусе национального медицинского исследовательского (научно-практического) центра осуществлялась в соответствии с директивами Минздрава России:

- протоколом совещания по вопросу осуществления функций национальных медицинских исследовательских центров в части организационно-методического руководства организациями соответствующего профиля под председательством Министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой от 03.10.2017 г. № 73/27/40;
- протоколом совещания на тему «О развитии федеральной телемедицинской системы» под председательством Министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой от 22 сентября 2017 г. № 73/18/37;
- письмом Департамента науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровью от 11.10.2017 г. № 27-4/3026.

В целях осуществления аналитической деятельности и формирования предложений по совершенствованию медицинской помощи по профилю «трансплантация», а также организационно-методическому и научно-методическому руководству в сфере организации и оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация» в октябре 2017 года организован соответствующий Центр.

Центр организационно-методического руководства учреждениями по профилю «трансплантация» (далее «Центр методического руководства») является структурным подразделением НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Непосредственно координирует и контролирует работу Центра методического руководства директор НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.

Центр методического руководства выполняет следующие функции.

1.1. Мониторинг медицинской помощи, научной и образовательной деятельности по профилю «трансплантация» в медицинских организациях, в субъектах РФ, в федеральных округах РФ, в Российской Федерации и за рубежом, включая мониторинг:

- 1.1.1. лицензирования медицинских организаций для осуществления медицинской деятельности по профилю «трансплантация», включение их в перечни, предусмотренные законодательством РФ;
- 1.1.2. смертности пациентов в медицинских организациях от черепно-мозговых травм и острого нарушения мозгового кровообращения;

- 1.1.3. потребности населения в медицинской помощи по профилю «трансплантация» (в т. ч. мониторинг пациентов на диализе);
- 1.1.4. трансплантационной активности в медицинских организациях;
- 1.1.5. донорской активности в медицинских организациях;
- 1.1.6. пациентов с трансплантированными органами в медицинских организациях;
- 1.1.7. лекарственного обеспечения по профилю «трансплантация»;
- 1.1.8. обеспечения медицинскими изделиями по профилю «трансплантация».
- 1.2. Разработка и ведение баз данных по профилю «трансплантация»: профильных медицинских организаций; по субъектам РФ, Российской Федерации и других.
- 1.3. Разработка и составление ежегодных рейтингов по профилю «трансплантация»: профильных медицинских организаций; по субъектам РФ и других.
- 1.4. Разработка предложений по совершенствованию организации и координации (в т. ч. схем взаимодействия) медицинской помощи, научной и образовательной деятельности по профилю «трансплантация» в медицинских организациях, в субъектах РФ, в федеральных округах РФ, в Российской Федерации; при сотрудничестве с иностранными органами и медицинскими организациями по профилю «трансплантация».
- 1.5. Подготовка предложений по совершенствованию обеспечения лекарственными препаратами и медицинскими изделиями по профилю «трансплантация», включая предложения:
 - 1.5.1. по включению лекарственных препаратов и медицинских изделий в ограничительные перечни, предусмотренные законодательством РФ;
 - 1.5.2. по расчету текущей и будущей потребности в лекарственных препаратах и медицинских изделиях.
- 1.6. Подготовка информационных и методических писем, руководств и инструкций, аналитических отчетов, типовых форм договоров и иной документации по организации медицинской помощи, научной и образовательной деятельности по профилю «трансплантация».
- 1.7. Мониторинг нормативно-правовой базы по профилю «трансплантация» в РФ и практики ее применения, международных нормативных актов и договоров РФ по профилю «трансплантация». Подготовка предложений по совершенствованию нормативно-правовой базы по профилю «трансплантация».

- 1.8. Мониторинг учетных и отчетных форм по профилю «трансплантация» в РФ, практики их применения. Подготовка предложений по совершенствованию форм медицинской и статистической документации по профилю «трансплантация».
- 1.9. Мониторинг применения клинических рекомендаций, протоколов лечения, стандартов и критериев качества медицинской помощи по профилю «трансплантация». Подготовка предложений по актуализации клинических рекомендаций, протоколов лечения, стандартов и критериев качества оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация».
- 1.10. Медико-экономический анализ медицинской помощи, научной и образовательной деятельности по профилю «трансплантация» в медицинских организациях, в субъектах РФ, в федеральных округах РФ, в Российской Федерации и за рубежом.
- 1.11. Аудит медицинских организаций в целях непрерывного повышения качества медицинской помощи, научной и образовательной деятельности по профилю «трансплантация».
- 1.12. Консультирование органов и медицинских организаций, главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации и органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья по вопросам организации медицинской помощи, научной и образовательной деятельности по профилю «трансплантация».
- 1.13. Организация и проведение научно-практических мероприятий, семинаров по вопросам организации медицинской помощи, научной и образовательной деятельности по профилю «трансплантация».
- 1.14. Разработка и внедрение информационных, включая телемедицинские, технологий по профилю «трансплантация».
- 1.15. Взаимодействие с зарубежными регистрами по профилю «трансплантация».
- 1.16. Иные функции в целях организационно-методического руководства организациями по профилю «трансплантация».

В целях методической поддержки и содействия Центру методического руководства также сформирована рабочая группа по развитию медицинской помощи по профилю «трансплантация».

Договоры и соглашения о сотрудничестве в области донорства и трансплантации органов

Организационно-методическое и научно-методическое руководство в сфере организации и оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация» осуществляется на основании соглашений и договоров меж-

ду НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и органами здравоохранения, медицинскими организациями по профилю «трансплантация», а также посредством разработки и реализации совместных программ и проектов, иных мероприятий.

В связи с этим было разработано типовое соглашение о сотрудничестве в области донорства и трансплантации органов с органом исполнительной власти субъекта РФ в сфере охраны здоровья.

Согласно тексту соглашения, НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова предлагает органам исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья осуществлять сотрудничество в области донорства и трансплантации органов, включая вопросы:

- организации и развития донорства органов;
- организации и развития трансплантации органов;
- организационно-методического и научно-методического руководства;
- применения клинических рекомендаций и протоколов лечения;
- организации научно-исследовательской деятельности;
- организации подготовки медицинских кадров;
- трансляционной медицины;
- телемедицинских технологий;
- организации практического применения искусственных органов;
- развития межрегионального сотрудничества и взаимодействия;
- организации мероприятий по формированию общественного мнения в отношении донорства и трансплантации органов.

Целями сотрудничества являются организация эффективной системы донорства и трансплантации органов в регионах, непрерывное ее развитие, внедрение передовых биомедицинских технологий.

Основными направлениями сотрудничества признается решение вопросов, связанных:

- с планированием развития донорства и трансплантации органов в регионах;
- повышением эффективности мероприятий по улучшению взаимодействия медицинских организаций, направленного на донорство и трансплантацию органов;
- методическим обеспечением деятельности в области донорства и трансплантации органов в регионах;
- применением клинических рекомендаций и протоколов лечения;
- привлечением медицинских организаций к деятельности в области донорства и трансплантации органов и их лицензированием;
- обучением специалистов;
- внедрением новых технологий в практическое здравоохранение регионов;

- внедрением телемедицинских технологий в практическое здравоохранение регионов;
- маршрутизацией пациентов для своевременного и качественного оказания им медицинской помощи по трансплантации органов;
- порядком передачи не востребовавшихся, но пригодных для трансплантации донорских органов, заготовленных в медицинских организациях;
- разработкой протоколов независимой оценки качества медицинской помощи по трансплантации органов, медицинской деятельности, связанной с донорством органов, осуществляемых в медицинских организациях;
- организацией межрегионального взаимодействия в области донорства и трансплантации органов;
- мониторингом состояния и развития донорства и трансплантации органов в регионах;
- проведением мероприятий по формированию общественного мнения в отношении донорства и трансплантации органов;
- заключением договоров о сотрудничестве в области донорства и трансплантации органов между НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и медицинскими организациями в регионах.

Сотрудничество в рамках соглашения реализуется в следующих формах:

- разработка и реализация региональной программы развития донорства и трансплантации органов;
- привлечение экспертов НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова к обсуждению вопросов, предусмотренных соглашением;
- рассмотрение предложений, рекомендаций от экспертов ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по вопросам, предусмотренным соглашением;
- обмен информацией о состоянии и развитии донорства и трансплантации органов в субъекте РФ в целях координации деятельности;
- анализ информации о состоянии и развитии донорства и трансплантации органов в регионах в целях распространения положительного опыта работы;
- подготовка и издание печатных материалов и писем;
- подготовка и издание информационных писем для медицинских организаций и главных внештатных специалистов;
- создание рабочих групп;
- организация и проведение совещаний, включая дистанционные формы совещаний;
- организация и проведение аудитов медицинских организаций, осуществляющих деятельность в области донорства и трансплантации органов;

- организация и проведение научно-практических мероприятий, включая дистанционные формы конференций;
- организация и проведение образовательных мероприятий, включая дистанционные формы обучения;
- организация и проведение общественных мероприятий, направленных на формирование общественного мнения в отношении донорства и трансплантации органов.

Также был разработан типовой договор о сотрудничестве с медицинскими организациями по профилю «трансплантация».

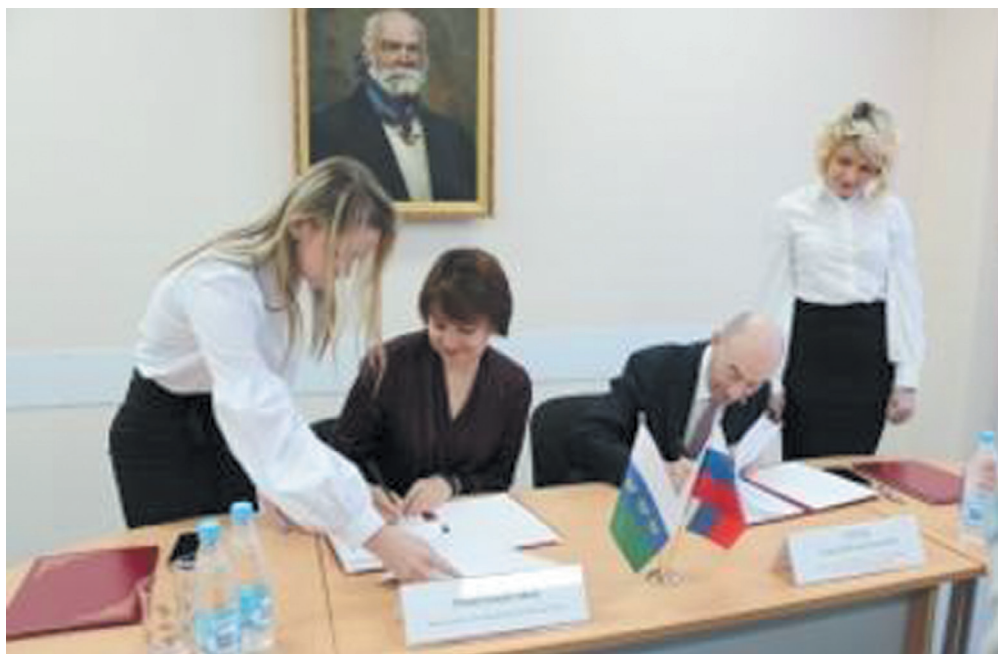
НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова предлагает медицинским организациям осуществлять сотрудничество в сфере донорства и трансплантации органов, а также биомедицинских технологий в рамках клинической, образовательной, научной и методической деятельности.

Основными формами и направлениями сотрудничества являются:

- обмен клиническим опытом;
- подготовка медицинских и научных кадров;
- организационно-методическая работа;
- работа экспертных групп, комиссий, комитетов;
- организация и проведение научно-практических мероприятий;
- организация и проведение научных исследований;
- подготовка совместных научных публикаций;
- информационные технологии;
- трансляционная медицина.

При этом ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России осуществляет организационно-методическое руководство организациями по профилю «трансплантация».

С 2018 года НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова начата масштабная работа по заключению соглашений о сотрудничестве с органами государственной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья, а также договоров о сотрудничестве с медицинскими организациями по профилю «трансплантация».



*Подписание И.Б. Куликовой и С.В. Готье соглашения о сотрудничестве
с Департаментом здравоохранения Тюменской области,
г. Тюмень 25 января 2018 года*



*Подписание А.А. Третьяковым и С.В. Готье соглашения о сотрудничестве
с Министерством здравоохранения Тульской области,
г. Тула 31 января 2018 года*



Подписание А.В. Есиповым и С.В. Готье договора о сотрудничестве с ФГБУ «3-й центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны РФ, г. Красногорск, 1 ноября 2017 г.



Подписание Д.Ю. Семеновым и С.В. Готье договора о сотрудничестве с ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, 1 декабря 2017 г.



*Подписание С.В. Ярцевым и С.В. Готье договора о сотрудничестве
с ГБУЗ ТО «Тюменская областная клиническая больница № 1»,
г. Тюмень, 25 января 2018 г.*



*Рабочее совещание по теме развития донорства и трансплантации органов
в Тюменской области и межрегионального сотрудничества
в ГБУЗ ТО «Тюменская областная клиническая больница № 1»,
г. Тюмень, 25 января 2018 г.*

**IV. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНОГО
МЕДИЦИНСКОГО
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ
И РАЗРАБОТОК
И ПОДГОТОВКИ КАДРОВ**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК И ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Великий Д.А.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 622 от 11.09.2017 «О сети национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров» и Распоряжением Правительства Российской Федерации № 2580-р от 28 декабря 2012 г. «О Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.» была сформирована сеть национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров на базе научных организаций, подведомственных Минздраву России. Одним из таких центров стал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, как ведущее учреждение в сфере организации и оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация».

По итогам совещания под председательством Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой от 03.10.2017 г. № 73/27/40 были сформулированы основные направления деятельности национальных медицинских исследовательских центров (головных по профилям оказания медицинской помощи) по организационно-методическому руководству организациями в следующих областях:

- в области организации оказания медицинской помощи по профилям;
- в рамках лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий;
- в области анализа и стратегического развития здравоохранения по профилям;
- в области подготовки медицинских кадров;
- в области исследований и разработок.

Деятельность национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) в области исследований и разработок

В области исследований и разработок в деятельности НМИЦ выделяют три основных направления. Во-первых, это организационно-методическое руководство, которое включает:

1. Проведение анализа тематик государственного задания на выполнение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ (НИОКР) подведомственным Минздраву России учреждениям по компетенции Национального медицинского исследовательского центра с целью:
 - исключения дублирования тематик НИОКР;
 - определения актуальности тематик выполняемых НИОКР;
 - определения перечня не охваченных тематиками государственных заданий актуальных направлений исследований и разработок.
2. Определение актуальных направлений исследований и разработок по компетенции Национального медицинского исследовательского центра с целью:
 - составления перечня актуальных направлений исследований и разработок, в том числе с учетом компетенций соответствующих профильных учреждений, подведомственных Минздраву России;
 - формирования предложений по приоритетным направлениям НИОКР для формирования государственного задания профильным учреждениям, подведомственным Минздраву России.
3. Анализ результатов исследований и разработок по профильному направлению Национального медицинского исследовательского центра, выполненных в рамках государственного задания с целью:
 - актуализации приоритетов в области исследований и разработок по компетенции Национального медицинского исследовательского центра;
 - выработки рекомендаций по дальнейшему развитию тематик исследований, включая целесообразность внедрения их результатов.
4. Проведение анализа тематик научных исследований, предлагаемых учреждениями, подведомственными Минздраву России, для выполнения на внебюджетные средства и подлежащих согласованию с Минздравом России, на предмет отсутствия дублирования НИОКР, выполняемых в рамках государственного задания, и их аналитический учет в разрезе охвата актуальных тематик исследований и раз-

работок по компетенции Национального медицинского исследовательского центра.

Вторым направлением в этой области является определение потребностей практического здравоохранения в инновационных продуктах и технологиях, которое включает:

- 1) формирование и актуализацию перечня инновационных продуктов и технологий для внедрения в практическое здравоохранение, в том числе на основе мировой практики;
- 2) формирование предложений по развитию технологий и созданию продуктов, востребованных практическим здравоохранением.

И третьим направлением деятельности НМИЦ в области исследований и разработок является научно-методическое руководство в определении тематик квалификационных работ на соискание ученых степеней. Для этого необходимо проведение координации тематик квалификационных работ на соискание ученых степеней по профилю Национального медицинского исследовательского центра в учреждениях, подведомственных Минздраву России, в соответствии с перечнем актуальных направлений исследований и разработок (включая взаимодействие с учеными советами учреждений и диссертационными советами при учреждениях), которая включает:

- составление перечня специальностей квалификационных работ по компетенции Национального медицинского исследовательского центра;
- составление перечня учреждений, подведомственных Минздраву России, в которых выполняются НИОКР, в том числе квалификационные, по профилю Национального медицинского исследовательского центра;
- формирование рекомендуемых направлений исследований для квалификационных работ на соискание ученых степеней;
- проведение анализа тематик квалификационных работ на соискание ученых степеней, выполненных и выполняемых в учреждениях, подведомственных Минздраву России;
- выработку рекомендаций учреждениям, подведомственным Минздраву России, по формированию тематик квалификационных работ на соискание ученых степеней на основании результатов анализа.

Деятельность НМИЦ в области подготовки медицинских кадров

В области подготовки медицинских кадров в деятельности НМИЦ выделяют два основных направления. Во-первых, это методическое сопровождение подготовки специалистов с медицинским и немедицинским образованием по профилям медицинской деятельности, которое включает:

1. Разработку и реализацию профильных образовательных программ ординатуры, аспирантуры, повышения квалификации и профессиональной переподготовки, для чего необходимо:
 - создание условий для осуществления образовательной деятельности на базе НМИЦ, в том числе: создание (реорганизация) специализированного структурного образовательного подразделения, предусмотренного статьей 31 Федерального закона от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» и введение штатного расписания, предусматривающего определенные штатные должности (делопроизводитель, методолог для организационно-методического сопровождения образовательной деятельности НМИЦ, методолог для организационно-методического сопровождения образовательной деятельности и кадровой политики по профилю, профессорско-преподавательский состав);
 - анализ образовательных стандартов и образовательных программ всех уровней (специалитет, ординатура, аспирантура, повышение квалификации и профессиональная переподготовка);
 - формирование предложений по обновлению (разработке) образовательных программ, в том числе: формирование новых подходов к уровневой подготовке в ординатуре (новая редакция ФГОС ординатуры); создание с привлечением рабочей группы примерных основных образовательных программ, матрицы компетенций, требований к материально-техническому оснащению организаций, осуществляющих подготовку специалистов по профилю; разработка с привлечением рабочей группы примерных образовательных программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки; разработка образовательных модулей: информационного характера для специалистов других специальностей (не менее 5 шт. по каждому профилю в год), для специалистов по профилю (не менее 10 шт. в год).
2. Методическое сопровождение профильных кафедр образовательных организаций, повышение квалификации профессорско-преподавательского состава, для чего необходимо:
 - создание реестра профильных кафедр/специалистов, в том числе проведение запросов в учреждения Минздрава России, Минобрнауки России, ФАНО, ФМБА, МГУ, СПбГУ и др.; актуализация реестра профильных кафедр/специалистов;
 - разработка подходов к оценке качества подготовки педагогического состава образовательных и научных организаций, осуществляющих обучение специалистов по профилю;

- определение ведущих педагогических работников по профилю в федеральных округах Российской Федерации, создание функциональной рабочей группы;
- оценка качества подготовки педагогических работников и проведение повышения их квалификации (не менее 10% педагогов по профилю в год), в том числе с использованием дистанционного и электронного обучения, сетевой формы;
- проведение селекторных совещаний с руководителями профильных кафедр по анализу изменений в системе оказания медицинской помощи по профилю.

Вторым направлением в этой области является определение основных направлений кадровой политики по профилю оказания медицинской помощи, которое включает:

1. Определение необходимых объемов подготовки профильных специалистов, для чего необходимо:
 - проведение анализа совместно с главным внештатным специалистом и Минздравом России кадрового обеспечения медицинской помощи по профилю;
 - выявление межрегиональных дисбалансов специалистов и их влияния на состояние здоровья населения;
 - предложение/согласование объемов целевой подготовки специалистов в региональном разрезе.
2. Формирование стандартов профессиональной деятельности, для чего необходимо:
 - участие в разработке профессиональных стандартов, экспертиза разработанных стандартов;
 - участие в аккредитации специалистов, в том числе: создание банка федеральных оценочных средств (тесты, ситуационные задачи, станции объективного структурированного клинического экзамена); создание площадок для проведения первичной специализированной аккредитации; участие в работе аккредитационных комиссий;
 - анализ участия среднего медицинского персонала в оказании медицинской помощи, оценка возможности перераспределения непрофильных функций от врача к среднему медицинскому персоналу.

Результатом организационно-методической деятельности национального медицинского исследовательского центра в области исследований и разработок и подготовки медицинских кадров должно стать развитие медицинской науки, направленное на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих на основе трансфера инновационных технологий в практическое здравоохранение сохранение и укрепление здоровья населения, а также подготовка высококвалифициро-

ванных специалистов здравоохранения, совершенствование системы дополнительного профессионального образования медицинских и фармацевтических работников, интеграция инновационных образовательных технологий в медицинское и фармацевтическое образование для обеспечения качества и доступности медицинской помощи вне зависимости от места ее оказания.

**V. КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ
ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ,
ВЫПОЛНЕННЫХ В НМИЦ ТИО
ИМЕНИ АКАДЕМИКА
В.И. ШУМАКОВА В РАМКАХ
ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ
НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК
ЗА 2017 г.**

КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ В НМИЦ ТИО ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК ЗА 2017 г.

Шевченко О.П., Стаханова Е.А.

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 систем вспомогательного кровообращения на базе осевого насоса для детей;
- регенеративная медицина и клеточные технологии, создание биоискусственных органов.

Научные платформы: инвазивные технологии, регенеративная медицина (утвержденные приказом Минздрава России от 30.04.2013 г. № 281). Кроме того, как и планировалось, выполнялись работы, соответствующие платформе «Кардиология и ангиология».

По результатам работ опубликовано 73 научные статьи в журналах с импакт-фактором $>0,3$, из них 13 – в зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором (до 10,251). Достигнутые результаты существенно превышают плановые показатели (в соответствии с госзаданием должно быть опубликовано 10 статей).

Подано на рассмотрение в ФИПС 10 заявок на объекты интеллектуальной собственности (патенты на изобретения); получено 15 положительных решений и 12 патентов РФ на изобретение. Созданы и охраняются в форме ноу-хау 4 результата интеллектуальной деятельности.

Разработка «Способ лечения печеночной недостаточности» включена в число 100 лучших изобретений России в 2016 году.

Разработаны: 4 паспорта клеточных компонентов; 3 лабораторных регламента производства; 3 партии экспериментальных образцов биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) для регенерации суставного хряща, печени и поджелудочной железы.

Разработаны 4 стандартные операционные процедуры (СОП) для изготовления лабораторных образцов трансдермальной терапевтической системы рекомбинантного инсулина человека.

Разработаны и созданы 2 экспериментальных образца осевого насоса для детей до 12 лет.

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 прогнозирования, диагностики, лечения осложнений 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»

Разработаны и внедрены в практику здравоохранения научно-технологические и организационные решения по повышению эффективности трансплантации сердца, позволившие устойчиво сохранять лидирующие позиции в мире по числу выполняемых трансплантаций (в 2017 г. выполнена 161 трансплантация сердца, под наблюдением находились более 600 реципиентов сердца), достичь 2-кратного снижения периоперационной смертности и улучшения 5-летней выживаемости реципиентов. Разработаны методики поддержания жизнеспособности органов, в частности, сердца у посмертного донора после констатации смерти головного мозга, технологии восстановления функции пересаженного сердца в организме реципиента. Разработаны пути оптимизации результатов трансплантации у ранее оперированных на открытом сердце реципиентов.

Установлена высокая распространенность (более 70% спустя 3 года после трансплантации) артериальной гипертензии у реципиентов сердца и доказана роль эпизодов острого гуморального отторжения, нарушения функций почек, гипертрофии миокарда левого желудочка донорского сердца в ее развитии; выявлены особенности, обусловленные денервацией сердечного трансплантата.

Разработаны персонифицированные протоколы лечения, доказана эффективность и безопасность гипотензивных препаратов на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, преимущества ингибиторов АПФ перед антагонистами кальция.

По результатам биомедицинских исследований разработаны персонифицированные методы скрининговой малоинвазивной (лабораторной и инструментальной) диагностики острого отторжения сердечного трансплантата.

Успешно развивалась инициированная программа трансплантации легких (2015 г. – 9; 2016 г. – 9; в 2017 г. выполнено 11 трансплантаций, в том числе вторая в России успешная трупная трансплантация легких ребенку; под наблюдением находились 26 реципиентов легких).

Отработана технология периоперационного использования системы перефирической веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации с целью коррекции нарушений системной гемодинамики и газообмена при трансплантации легких.

Разработан протокол комплексной лекарственной терапии у реципиентов легких, направленный на уменьшение времени госпитализации, риска развития бронхиальных осложнений, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни реципиентов.

По результатам проведенных исследований опубликовано 22 статьи в рейтинговых рецензируемых российских журналах; 5 глав в книгах, монографиях, национальных руководствах, учебнике; получено 6 патентов на изобретения; защищено 5 кандидатских диссертаций.

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

Разработана и патогенетически обоснована стратегия использования чрескожных коронарных вмешательств при лечении ишемической болезни сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности. Определены критерии благоприятного прогноза реваскуляризации миокарда у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью ишемического генеза. Доказано, что степень нарушения перфузии, движение и систолическое утолщение миокарда левого желудочка являются ключевыми критериями, влияющими на клиническую эффективность коронарной ангиопластики у потенциальных реципиентов сердца. В результате эндоваскулярной реваскуляризации миокарда наблюдается позитивное ремоделирование левого желудочка (уменьшение значений конечного диастолического объема, рост фракции изгнания, снижение давления в легочной артерии и уменьшение степени митральной регургитации).

Положительный клинический эффект, выражающийся увеличением продолжительности и повышением качества жизни пациентов, позволяет обеспечить «мост» к трансплантации сердца и явиться реальной альтернативой трансплантации.

По результатам проведенных исследований опубликовано 3 статьи в рейтинговых рецензируемых российских журналах; защищена 1 докторская диссертация.

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

Сформулированы основные принципы отбора прижизненного донора, а также разработан алгоритм выбора фрагмента печени прижизненного донора для трансплантации детям на основе анатомо-топографических, морфофункциональных и хирургических условий. Разработана и внедрена оригинальная методика лапароскопического изъятия левого латерального сектора печени.

Разработан протокол диагностики, профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции у реципиентов детского возраста после трансплантации печени.

На основании анализа содержания гемопоэтических стволовых клеток и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) в крови детей – реципиентов печени предложен неинвазивный метод прогнозирования течения посттрансплантационного периода; разработан новый способ персонализации режима иммуносупрессии после трансплантации печени детям.

По результатам проведенных исследований опубликовано 7 статей в рейтинговых рецензируемых российских журналах; подано 2 заявки на изобретения; защищены 1 кандидатская и 1 докторская диссертации.

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

На основании биомедицинских и клинических исследований разработана и доказана концепция безопасности и эффективности трансплантации почки и печени детям от донора, не совместимого по группе крови; выработаны критерии, созданы методы подготовки реципиентов и доноров к АВ0-несовместимой трансплантации печени и почки.

Доказана клиническая безопасность процедуры предоперационной десенсибилизации, при этом наилучшим профилем безопасности обладают персонализированные схемы подготовки. Доказаны эффективность и безопасность разработанных протоколов предоперационной подготовки реципиентов к АВ0-несовместимой трансплантации почки (n = 51), печени

($n = 67$), включающих применение ритуксимаба, эфферентных методов и внутривенного введения иммуноглобулина в высокой дозе, что позволяет достичь целевых (безопасных) титров анти-А/В антител классов IgG и IgM – не более 1:8.

Разработан алгоритм диагностики острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов в поздние сроки после трансплантации почки от АВ0-несовместимого донора. Показано снижение уровня предсуществующих анти-HLA антител у пациентов высокого иммунологического риска после спленэктомии, подтверждающее эффективность последней при подготовке к трансплантации почки.

По результатам проведенных исследований опубликовано 12 научных работ, из них 9 статей в рейтинговых рецензируемых российских, 3 – в зарубежных журналах; защищена 1 кандидатская диссертация.

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

Основная научная проблема – разработка и экспериментальная апробация имплантируемых систем вспомогательного кровообращения, предназначенных для двухэтапной трансплантации сердца у детей.

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

На основе оптимизации проточной части детского насоса, проведенной с помощью 3-мерного математического моделирования, проведена конструкторская и технологическая проработка основных узлов. С учетом результатов были созданы экспериментальные образцы детского насоса, которые успешно прошли гидродинамические и гемолизные испытания.

Разработана методика доклинических исследований детского насоса, включающая предоперационную и анестезиологическую подготовку животных (баранов), технику хирургической имплантации (без искусственного кровообращения), послеоперационное ведение животного.

Проведенные исследования детского насоса в хронических экспериментах на баранах со средней выживаемостью в эксперименте 14 ± 5 суток доказали возможность использования разработанной конструкции для создания опытных образцов с целью их последующей клинической апробации при двухэтапной замене сердца у детей.

По результатам проведенных исследований опубликовано 3 статьи в рейтинговых рецензируемых российских журналах; получен 1 патент на изобретение; защищена 1 кандидатская диссертация.

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»

Установлено положительное влияние предварительной (перед изъятием) перфузии донорской печени и скорости вращения мешалки (диапазон от 100 до 400 об/мин) на полноту децеллюляризации фрагментов печени человека (~0,50–1,50 мм). Показано, что для эффективного удаления из образцов лиофилизированной децеллюляризированной печени человека (ДЦПч) следовых количеств высокотоксичных поверхностно-активных веществ требуется дополнительная обработка сверхкритическим CO₂. Найдены оптимальные режимы измельчения ДЦПч в диапазоне от 50 до 150 мкм в условиях глубокого замораживания (–196 °С). Доказано, что введение биополимерного микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогеля стимулирует и ускоряет адгезию и пролиферацию мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека, а также миграцию клеток в объем децеллюляризованного мелкодисперсного тканеспецифического матрикса печени человека.

По результатам проведенных исследований опубликовано 5 научных работ, из них 4 статьи в рейтинговых рецензируемых российских журналах, 1 – в иностранном; подана 1 заявка на изобретение; защищена 1 кандидатская диссертация.

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

Разработана тканеинженерная конструкция поджелудочной железы (ТИК ПЖ) на основе биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогелевого матрикса и островкоподобных культур ПЖ взрослых кроликов и на экспериментальной модели сахарного диабета 1-го типа доказана ее инсулинпродуцирующая активность. У 8 из 10 крыс экспериментальной группы после внутрибрюшинного введения ТИК ПЖ через 2–3 недели исчезли характерные клинические признаки сахарного диабета, такие как полидипсия, полиурия, диарея, истончение, пожелтение и выпадение шерсти, гиподинамия; восстановилась прибавка в массе тела, которая по интенсивности стала превышать таковую у здоровых животных контрольной группы (n = 10). Гипергликемия у этих крыс сни-

зилась в 1,5 раза по сравнению с ее уровнем до имплантации ТИК ПЖ и сохранялась в течение 6 недель.

По результатам проведенных исследований опубликовано 2 научные работы, из них 1 статья в рейтинговом рецензируемом российском журнале, 1 – в зарубежном; защищена 1 кандидатская диссертация.

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

С использованием комплекса «биостанция – биореактор» разработан малогабаритный биореактор с четырьмя проточными ячейками для «выращивания» *in vitro* тканеинженерных конструкций органов и тканей. Показано, что культивирование в биореакторе клеточно-инженерной конструкции (КИК) печени, состоящей из биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (БМКГ), мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч) и клеток печени человека в среде *Williams E*, обеспечивает жизнеспособность и морфологическую сохранность клеток печени в течение 7 суток. Доказано присутствие мочевины в культуральной среде к 7 суткам культивирования КИК печени в биореакторе, что подтверждает метаболическую активность гепатоцитов.

По результатам проведенных исследований опубликованы 4 статьи в рейтинговых рецензируемых российских журналах; получен 1 патент на изобретение; поданы 3 заявки на изобретение.

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

Разработаны состав и конструкция трансдермальной терапевтической системы (ТТС) высокомолекулярного лекарственного вещества, содержащего генноинженерный инсулин человека (ФСП Р № 002254/01-081209, Институт биорганической химии РАН, Москва). В качестве матрицы-депо для лекарственных веществ выбрана биосовместимая микроэмульсионная композиция (тип «вода в масле», размер частиц ~0,25 мкм), содержащая амфифильный активатор (докузат натрия), липофильный эмульгатор (полиглицерил-10-полирицинолеат), антиоксидант (α -токоферола ацетат), водное извлечение коры дуба. Разработан лабораторный регламент изготовления образцов ТТС и аналитические методики контроля качества для проекта фармакопейной статьи предприятия. Выбраны и обоснованы срок годности и условия хранения препарата (1 год при температуре не выше 6 °С). Нарботано 5 лабораторных партий ТТС инсулина (всего 500 шт.) и 200 штук ТТС плацебо.

В экспериментах по изучению субхронической токсичности и местно-раздражающего действия на крысах ($n = 20$) и кроликах ($n = 6$) показана биологическая безопасность разработанных микроэмульсионных систем доставки. На модели стрептозотоцинового сахарного диабета I типа крыс продемонстрирована возможность использования разработанных аппликационных лекарственных форм для чрескожного введения высокомолекулярных лекарственных веществ (инсулина) – снижение уровня глюкозы в крови подопытных животных на фоне аппликации ТТС инсулина ($n = 15$) составило $26 \pm 8\%$. В контрольной группе крыс с сахарным диабетом ($n = 10$) гликемия оставалась стабильно высокой на протяжении всего эксперимента – $28,4 \pm 1,4$ ммоль/л.

По результатам проведенных исследований опубликовано 3 научные работы, из них 2 статьи в рейтинговых рецензируемых российских журналах, 1 – в зарубежном.

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

Разработаны методы пробоподготовки и трехмерного анализа, а также выполнены исследования микро- и наноструктуры нативной ткани легкого и почки (крысы) с использованием экспериментального комбинированного приборного комплекса, объединяющего (крио)ультрамикротом и сканирующий зондовый микроскоп. Полученные данные позволили реконструировать трехмерную поверхность межальвеолярной перегородки легкого и определить эффективную удельную площадь ее поверхности, а также визуализировать наноструктуру канальцев мозгового вещества почки. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности разработанной аналитической методики при исследовании структур как изолированных клеток, так и нативных биологических тканей.

По результатам проведенных исследований опубликовано 12 научных работ, из них 5 – в рейтинговых рецензируемых российских журналах, 7 – в зарубежных; получено 2 патента на изобретения, поданы 4 заявки на получение патента РФ на изобретения.

**VI. РЕЗУЛЬТАТЫ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА
В.И. ШУМАКОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ**

ПРАВОВАЯ ОХРАНА РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАК УСЛОВИЕ СОЗДАНИЯ ИННОВАЦИОННОГО ПРОДУКТА

Никитина М.В.

В настоящее время одним из основных показателей деятельности научных учреждений является публикационная активность, особенно в журналах, индексируемых в зарубежных наукометрических базах. С другой стороны, увеличение публикуемых в открытой печати материалов сопровождается резким снижением уровня изобретательского творчества авторов и патентной активности институтов.

Это и понятно – акцент на широкое раскрытие общественности результатов интеллектуальной деятельности не позволяет в установленные нормативными документами сроки проводить их правовую охрану, прежде всего подавать заявки и получать патенты на изобретения и полезные модели. Охранные документы в этом случае не могут быть выданы, поскольку авторам будут противопоставлены экспертизой их же работы. Данное обстоятельство опасно не только потерей приоритета на перспективные медицинские разработки, относящиеся к трансплантологии и искусственным органам, – направлению, особенно активно развивающемуся в последнее время. Увлечение публикационной активностью опасно потерей возможности создания продуктов мирового уровня, надежно защищенных от конкурентов.

Продукты для тканевой инженерии в условиях нехватки донорских органов, оригинальные экстракорпоральные и имплантируемые устройства механической поддержки кровообращения, необходимые при лечении больных с сердечной недостаточностью – достойные объекты охраноспособных изобретений.

Интересные для практической медицины вопросы, касающиеся усовершенствования диагностики, лечения, прогнозирования патологических состояний, связанных с трансплантацией сердца, печени, почек, легких, также могут быть представлены в виде востребованных изобретений.

Перспективные экспериментальные исследования нередко выступают в качестве основы для последующих прорывных разработок в клинике. В этих случаях важно производить своевременную правовую охрану результатов этих исследований уже на стадии эксперимента.

**Список патентов ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр трансплантологии и искусственных
органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России,
полученных в 2017 году**

№ патента	Название
167339	Пневматический привод искусственного желудочка сердца
2609794	Способ оценки эффективности иммуносупрессивной терапии у реципиентов трансплантированного сердца
2618404	Способ скрининговой диагностики острого клеточного отторжения трансплантированного сердца
2606843	Способ получения модифицированных альгинатных микросфер
2614726	Способ скрининговой диагностики острого клеточного отторжения трансплантированного сердца
2618073	Координатный стол
2619216	Способ подбора режима иммуносупрессии детям раннего возраста в отдаленном периоде после трансплантации печени
2620016	Способ профилактики пневмоцистной пневмонии у реципиентов сердца в раннем послеоперационном периоде после трансплантации сердца
2628056	Способ лапароскопической левосторонней латеральной секторэктомии печени
2632514	Способ канюляции бедренной артерии для проведения веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации
2633296	Способ моделирования тяжелого спонтанно необратимого повреждения печени
2635634	Пневматический привод искусственного желудочка сердца
2638287	Способ канюляции бедренной вены для проведения веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации

**VII. КНИГИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ
В 2017 г. ПО ПРОБЛЕМЕ
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ**

КНИГИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В 2017 г. ПО ПРОБЛЕМЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



Трансплантология и искусственные органы: учебник / Под ред. акад. РАН С.В. Готье. – М.: Лаборатория знаний, 2018. – 319 с.: ил.

ISBN 978-5-00101-107-1

Учебник подготовлен коллективом авторов, большинство из которых являются сотрудниками кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Данное издание составлено с учетом требований Федерального государственного образовательного стандарта и учебного плана, базируется на опыте преподавания этой дисциплины в ведущем медицинском вузе России – Сеченовском

университете, а также клиническом и научном опыте ведущего трансплантологического центра нашей страны – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Настоящий учебник будет полезен не только студентам, но также может оказать помощь в обучении молодых специалистов, врачей, аспирантов, так как содержит под одной обложкой базовую информацию по основным разделам трансплантологии, искусственным органам, а также регенеративной медицине и созданию биоискусственных органов.

Содержание

ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Глава 1. Предмет, цели и задачи трансплантологии
(С.В. Готье)

Глава 2. Правовые и организационные основы донорства и трансплантации органов и тканей человека
(С.В. Готье, С.М. Хомяков)

Глава 3. Основы трансплантационной иммунологии и механизмы иммуносупрессии

(О.П. Шевченко, О.М. Цирульников, О.Е. Гичкун, Г.А. Олефиренко, И.Е. Пашкова)

**ЧАСТЬ II. ДОНОРСТВО ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА
ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

Глава 4. Донорство органов человека для трансплантации

(С.В. Готье, М.Г. Минина, С.С. Мецгерин)

ЧАСТЬ III. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Глава 5. Трансплантация сердца

(С.В. Готье, А.О. Шевченко, В.М. Захаревич, В.Н. Попцов)

Глава 6. Трансплантация легких и трансплантация сердечно-легочного комплекса

(С.В. Готье, С.В. Головинский, В.Н. Попцов, А.О. Шевченко)

Глава 7. Трансплантация печени

(С.В. Готье, О.М. Цирульников, А.Р. Монахов, И.Е. Пашкова, М.Н. Корнилов)

Глава 8. Хроническая болезнь почек и методы заместительной почечной терапии

(И.А. Милосердов, А.Г. Строков, Е.С. Столяревич)

Глава 9. Патоморфология трансплантированных органов

(И.М. Ильинский, Н.П. Можейко)

ЧАСТЬ IV. ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Глава 10. Представление об искусственных органах, возможности протезирования функций жизненно важных органов

(С.В. Готье, Г.П. Иткин, Г.А. Олефиренко)

Глава 11. Механическая поддержка кровообращения

(Г.П. Иткин, В.М. Захаревич, Т.А. Халилулин, А.О. Шевченко, В.Н. Попцов)

**ЧАСТЬ V. ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ
МЕДИЦИНА, БИОИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ**

Глава 12. Тканеинженерные конструкции (биомедицинские клеточные продукты)

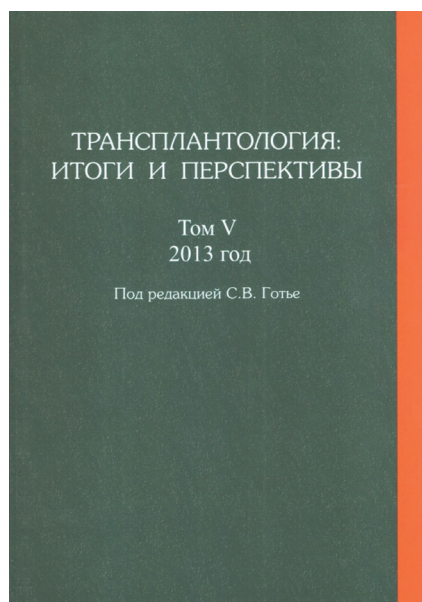
(С.В. Готье, В.И. Севастьянов)

Глава 13. Технологии изготовления трехмерных матриц для клеточно- и тканеинженерных конструкций

(В.И. Севастьянов)

Глава 14. Пути создания тканеинженерных конструкций

(В.И. Севастьянов, М.Ю. Шагидулин)



Трансплантология: итоги и перспективы. Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2017. – 368 с.: ил.
ISBN 978-5-94789-783-7

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; оче-

редное 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.

**VIII. 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 2017 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 2017 г.**

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 208.055.01

при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России,
утвержден приказом Рособрнадзора № 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 «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по специальности «трансплантология и искусственные органы» защищены 1 диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 1 диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук, 9 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 1 диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Миронков Алексей Борисович

«Чрескожные коронарные вмешательства и трансплантация сердца в лечении хронической сердечной недостаточности ишемического генеза»

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

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

Научный консультант: академик РАН, д. м. н., профессор Готье С.В.

Курабекова Ривада Мусабековна

«Биомаркеры регуляции иммунного гомеостаза при трансплантации печени детям раннего возраста»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научные консультанты: д. м. н. Цирульникова О.М., д. м. н., профессор Шевченко О.П.

Аксенова Александра Владимировна

«Диагностическое значение биомаркеров острого отторжения трансплантированного сердца»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Шевченко О.П.

Константинов Вячеслав Константинович

«Качество жизни родственных доноров фрагмента печени»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: академик РАН, д. м. н., профессор Готье С.В.

Мойсюк Леонид Янович

«Прогнозирование и лечение ранней дисфункции трансплантированной печени»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Попцов В.Н.

Нечаев Николай Борисович

«Тактика лекарственной терапии в послеоперационном периоде у реципиентов легких»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: академик РАН, д. м. н., профессор Готье С.В.

Никитина Елена Александровна

**«Артериальная гипертензия у реципиентов
трансплантированного сердца»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: член-корреспондент РАН, д. м. н. Шевченко А.О.

Скалецкая Галина Николаевна

**«Экспериментальная модель тканеинженерной конструкции
поджелудочной железы»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

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

Тарасов Иван Валерьевич

**«Биополимерный гидрогелевый миметик внеклеточного
матрикса в лечении остеоартроза височно-нижнечелюстного
сустава»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Никитин А.А.

Научный консультант: д. м. н., профессор Севастьянов В.И.

Ухренков Сергей Геннадьевич

«Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация как метод механической поддержки у потенциальных реципиентов сердца»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Попцов В.Н.

Хубецова Мадина Хетаговна

«Технология получения сфероидов прогениторных клеток глазного лимба для трансплантации»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, 14.01.07 – глазные болезни.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГАУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Борзенко С.А.

Дмитриева Ольга Юрьевна

«Разработка и исследование педиатрического имплантируемого осевого насоса»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. биол. н., профессор Иткин Г.П.

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 001.027.02

при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
утвержден приказом Рособнадзора № 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» в 2017 году не проводились защиты диссертаций на соискание ученой степени по специальности «трансплантология и искусственные органы».

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 850.010.02 при ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» в 2017 году не проводились защиты диссертаций на соискание ученой степени по специальности «трансплантология и искусственные органы».

**IX. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
«ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ»,
ЗАЩИЩЕННЫХ В 2017 г.
в диссертационном совете
Д 208.055.01 при ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр
трансплантологии и искусственных
органов имени академика
В.И. Шумакова» Минздрава России**

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

ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Миронков А.Б., Готье С.В.

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из основных причин инвалидизации и смертности населения развитых стран [Bui A.L. et al., 2001]. В Российской Федерации распространенность хронической сердечной недостаточности составляет 5,5 млн человек, то есть 4,5% населения страны. Распространенность же терминальной хронической сердечной недостаточности, III–IV функциональный класс (ФК) по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца), составляет 2,1% населения (2,4 млн человек) [Нац. рекомендации ОССН, 2013]. При этом как в России, так и в других странах отмечается постоянный рост заболеваемости ХСН и увеличение расходов бюджета на борьбу с этой патологией [Gardner R.S. et al., 2014].

Несмотря на постоянное увеличение числа выполняемых трансплантаций сердца, потребность в хирургическом лечении терминальной стадии ХСН удовлетворяется далеко не полностью, и актуальной задачей трансплантологии является оптимизация использования донорского ресурса. Решением данной проблемы может явиться повышение эффективности других методов лечения застойной сердечной недостаточности, позволяющих повысить качество жизни и ее продолжительность у больных с тяжелыми формами ХСН.

Причиной развития хронической сердечной недостаточности может стать большое число заболеваний. В их числе: ишемическая болезнь сердца (ИБС), врожденные и приобретенные пороки сердца, артериальная гипертензия, различные формы кардиомиопатий, миокардиты, нарушения ритма сердца и проводимости [Либби П. с соавт., 2016]. Ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной развития ХСН.

По данным некоторых эпидемиологических исследований, до 75% случаев сердечной недостаточности связано именно с ИБС и ее осложнениями [Felker G.M. et al., 2002].

Реваскуляризация миокарда потенциально может рассматриваться как патогенетический метод лечения данной категории пациентов. Однако опубликованные данные не дают однозначного ответа на вопрос об эффективности реваскуляризации у пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью.

За последние несколько десятилетий роль реваскуляризации миокарда в улучшении функции левого желудочка (ЛЖ) сердца и снижении смертности пациентов изучали в нескольких исследованиях. Большинство этих исследований были ретроспективными и нерандомизированными, при небольших размерах выборки, но продемонстрировали преимущества реваскуляризации, особенно у пациентов со значительным объемом нефункционирующего, но жизнеспособного миокарда [Allman K.C. et al., 2002]. Однако результаты проспективных, рандомизированных исследований поставили под сомнение значение реваскуляризации и оценки жизнеспособности миокарда у данной категории пациентов [Velazquez E.J. et al., 2011; Cleland J.G. et al., 2011; Beanlands R.S. et al., 2007]. К сожалению, все эти исследования имели существенные ограничения, что снижает степень их влияния на клиническую практику. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности поддерживают реваскуляризацию миокарда методом аортокоронарного шунтирования (АКШ) у «подходящих» пациентов, с разным уровнем доказательности [Yancy C.W. et al., 2013]. Эффективность же чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с застойной сердечной недостаточностью ишемического генеза, составляющих большую часть потенциальных реципиентов сердца, изучена недостаточно.

Цель исследования

Определить эффективность и разработать стратегию применения чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, потенциальных реципиентов сердца.

Задачи исследования

1. Оценить степень ишемического поражения сердечной мышцы, характер изменения коронарного русла и механизмы адаптации сосудистой системы, степень нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA.

2. Определить влияние эндоваскулярной реваскуляризации на функциональное состояние миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза на основе изучения динамики структурных параметров ЛЖ и функционального статуса пациентов.
3. Оценить влияние реваскуляризации миокарда на продолжительность жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сравнении с пациентами, получающими только оптимальную медикаментозную терапию.
4. Оценить эффективность реваскуляризации миокарда у больных ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, – потенциальных реципиентов сердца и ее влияние на условия выполнения трансплантации сердца.
5. Определить предикторы клинической эффективности чрескожного коронарного вмешательства при ИБС с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка с использованием критериев оценки степени ишемического поражения миокарда.
6. Сформулировать стратегию выбора тактики лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза – потенциальных реципиентов сердца.

Научная новизна

Впервые установлено определяющее влияние количества необратимо поврежденного миокарда ЛЖ в прогнозе реализации клинического эффекта эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с застойной сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Впервые показано, что факторы, приводящие к развитию ХСН при ИБС, включают миокардиальный (степень ишемии функционирующего миокарда и распространенность кардиосклероза в стенке ЛЖ), сосудистый (многососудистое, окклюзирующее поражение, выраженность развития коллатерального кровотока) и гемодинамический (митральная недостаточность, легочная гипертензия) компоненты. Клиническая эффективность реваскуляризации реализуется через влияние на все эти факторы.

Установлено, что повышение функционального резерва сердца у больных ИБС, осложненной развитием застойной сердечной недостаточности высокого функционального класса, проявляется в ближайшее время после реваскуляризации миокарда и сохраняется на достигнутом уровне длительное время.

Доказано, что эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточ-

ности, может влиять на условия выполнения трансплантации сердца или явиться альтернативой этой операции.

Практическая значимость

Определение количества необратимо поврежденного миокарда позволяет прогнозировать эффект реваскуляризации при ишемической болезни сердца, осложненной выраженной систолической дисфункцией левого желудочка.

Развитие коллатерального кровообращения в миокарде пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза позволяет получить позитивный эффект эндоваскулярной реваскуляризации при неполном анатомическом восстановлении коронарного русла.

Степень проявления клинического эффекта реваскуляризации в ближайшее время после выполнения чрескожного коронарного вмешательства позволяет определять тактику лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, потенциальных реципиентов сердца.

Показано, что восстановление функциональной активности жизнеспособного миокарда наблюдается через 6 месяцев после реваскуляризации и приводит к повышению сократительного потенциала сердечной мышцы.

Реваскуляризация миокарда позволяет оптимизировать использование донорского ресурса путем увеличения продолжительности и качества жизни потенциальных реципиентов сердца.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффект эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, определяется количеством необратимо поврежденного миокарда левого желудочка сердца.
2. Структурное и функциональное ремоделирование левого желудочка сердца в результате реваскуляризации у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, проявляется непосредственно после выполнения чрескожного коронарного вмешательства и сохраняется на достигнутом уровне продолжительное время.
3. Структурное и функциональное ремоделирование левого желудочка сердца в результате реваскуляризации обеспечивается уменьшением степени ишемии функционирующего миокарда, снижением диастолического давления в левом желудочке, уменьшением степени митральной регургитации.

4. Оценка степени поражения миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза позволяет прогнозировать эффект эндоваскулярной реваскуляризации.
5. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда при ишемической болезни сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, позволяет оптимизировать тактику лечения потенциальных реципиентов сердца, оказывая влияние на условия выполнения трансплантации сердца или являясь альтернативой данной операции.

Внедрение в клиническую практику

Результаты исследования внедрены в практику:

- 1) Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- 2) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»;
- 3) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»;
- 4) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»;
- 5) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, из них 23 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, получены два патента РФ на изобретения.

Материалы и методы исследования

Клиническая характеристика пациентов

В работе представлен анализ результатов лечения 382 больных ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности. В исследование включали пациентов, имеющих признаки хронической сер-

дечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН от 2013 года.

Проявления хронической сердечной недостаточности, соответствующие III ФК по NYHA, имели 68% пациентов, клиническая картина ХСН соответствовала IV ФК по NYHA в 32% случаев. Средний возраст составлял $61,7 \pm 0,62$ года (от 33 до 84 лет), мужчин было 350, женщин 32. Все пациенты длительное время страдали ИБС, критериями которой являлось наличие ЭКГ-признаков перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда или определяемого по результатам коронарографии выраженного окклюзионно-стенотического поражения коронарного русла. Клинические проявления стенокардии были определены в 34% случаев, у остальных пациентов ведущим симптомом являлась одышка, дифференцировать которую как эквивалент стенокардии или проявление ХСН не всегда представлялось возможным.

В ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ с 2004 года выполняется эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ИБС, осложненной развитием выраженной хронической сердечной недостаточности, госпитализированных для решения вопроса о показаниях к трансплантации сердца. В обсервационном ретроспективном исследовании представлены результаты наблюдения 264 пациентов, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Показания к реваскуляризации определяли коллегиально совместно с кардиологом и кардиохирургом. Всем пациентам представленной группы было отказано в аортокоронарном шунтировании по причине высокого риска выполнения операции в условиях искусственного кровообращения. Реваскуляризация миокарда дополняла оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), которую получали все пациенты.

Группу сравнения по критерию продолжительности жизни с момента включения в исследование составили 118 пациентов, получавших только оптимальную медикаментозную терапию по поводу ХСН в ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», – группа пациентов «без реваскуляризации».

Функциональное состояние пациентов, показатели внутрисердечной гемодинамики и характеристики структуры и функции ЛЖ оценивали до выполнения ЧКВ, через 2–3 дня после процедуры и в отдаленном периоде. Обследование выполняли с оценкой кардиологических параметров по данным электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), однократнофотонной эмиссионной компьютерной томосцинтиграфии (ОФЭКТ), синхронизированной с ЭКГ, определением функционального состояния пациентов по результатам теста с шестиминутной ходьбой и оценкой качества жизни с помощью Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН.

Продолжительность наблюдения составила от 1 до 130 месяцев с момента включения в исследование. Конечными точками исследования являлись гибель пациента или выполнение трансплантации сердца.

Сахарный диабет сопутствовал основному заболеванию у каждого третьего пациента (33%). Госпитальная летальность при выполнении ЧКВ у данной категории пациентов составила 1,5%.

Критерии отбора пациентов

Критерии включения:

- 1) наличие диагностированной ИБС;
- 2) наличие клинических проявлений ХСН;
- 3) признаки поражения миокарда, дилатация левого желудочка КДО ЛЖ (S-L) 200 мл и более, снижение систолической функции – ФИ ЛЖ менее 40%.

Критерии исключения:

- 1) наличие инфаркта миокарда в течение последних 3 месяцев;
- 2) наличие сопутствующей патологии сердца – врожденных и приобретенных пороков сердца;
- 3) наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Методы исследования

Электрокардиографическое исследование включало 12-канальную регистрацию потенциалов сердца на аппарате «Megacart» фирмы «Siemens» (Германия). Эхокардиографическое исследование проводили на аппаратах «VIVID 9» фирмы «GE» (США). Обследование включало выполнение двухмерной ЭхоКГ для определения объемных характеристик левого желудочка по формуле «площадь–длина» (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ) с вычислением ФИ ЛЖ. Определяли величину систолического давления в легочной артерии методом доплерографии. Степень регургитации на митральном клапане (МК) оценивали в баллах от 0 до 3.

Класс сердечной недостаточности оценивали по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью теста шестиминутной ходьбы. Сравнивали пройденную дистанцию до реваскуляризации с результатом, полученным через 2–3 дня после ЧКВ и отдаленно не менее чем через 3 месяца. Оценивали прирост дистанции относительно исходных значений в процентах. Оценку качества жизни выполняли с помощью заполнения анкет Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН до ЧКВ и через 3 месяца и более после вмешательства.

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию выполняли на двухдетекторном томографе E.CAM фирмы «SIEMENS» через 15–20 минут после внутривенного введения 740 МБк ^{99m}Tc -тетрофосмина. Степень нарушения перфузии и движения миокарда отражает распространение очагового кардиосклероза в сердечной мышце, поскольку захват ^{99m}Tc -тетрофосмина зависит от целостности клеточной мембраны и функции митохондрий [Spadafora M., et. al., 2010]. Накопление радиофармпрепарата происходит в кардиомиоцитах, сохраняющих целостную структуру митохондрий, и позволяет определить количество функционирующего миокарда в стенке ЛЖ.

Нарушения перфузии, систолического утолщения и движения стенки ЛЖ количественно оценивали с использованием 17-сегментарной модели с градацией в баллах (score) – от 0 (норма) до 4 (максимальное нарушение); сумма баллов – 68. Использовали прикладные пакеты программ обработки изображения: QGS и 4DMSPECT, которые позволяют получать относительную оценку состояния отдельных сегментов сцинтиграммы в баллах или процентах. Степень нарушения перфузии и движения, выраженная в процентах или в баллах от максимального уровня, соответствовала количественному соотношению живого, функционирующего миокарда и очагового кардиосклероза в стенке ЛЖ. Программа 4DMSPECT позволяет на изображении «бычьего глаза» схематически выделять «бассейн передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ)», «бассейн огибающей ветви (ОВ)» и «бассейн правой коронарной артерии (ПКА)», где количественно оценивает выраженности нарушений в процентах. Для определения прогностической значимости критериев оценки состояния миокарда в качестве категориальных предикторов использовали следующие показатели: нарушение перфузии на верхушке ЛЖ, в бассейнах ПМЖВ, ОВ и ПКА, нарушения перфузии ЛЖ в целом и нарушения движения и систолического утолщения стенки ЛЖ тех же бассейнов.

Оптимальная медикаментозная терапия ХСН предполагала обязательное использование следующих групп лекарственных средств: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину-II, β^1 -адреноблокаторы (при отсутствии противопоказаний). Пациенты получали также статины и аспирин. При необходимости терапию дополняли диуретиками, антагонистами альдостероновых рецепторов и другими препаратами.

Коронарную ангиографию (КАГ) во всех случаях выполняли по методике M. Judkins. Исследования проводили на аппаратах Axiom Artis (Siemens, Германия) и ALLURA XPER (Phillips, Нидерланды). Чрескожное коронарное вмешательство выполняли в плановом порядке после предварительного обследования и подготовки, которая включала обязательное назначение двойной антиагрегантной терапии (ДААТ). Во всех случаях использовали йодсодержащие неионные контрастные препараты. Вмешательство выполнялось бедренным или лучевым доступом, с

использованием стандартных доз гепарина и преимущественным стентированием пораженных сегментов артерий. Во всех случаях стремились выполнить полную анатомическую реваскуляризацию, как правило, в течение одной процедуры. Стенозы более 70% в основных ветвях (диаметр артерии не менее 2,5 мм) устраняли во всех случаях. Все пациенты продолжали получать ДААТ в течение 6–12 месяцев после вмешательства, в зависимости от типа имплантированного стента. Базовая терапия, которую пациенты получали по поводу ХСН, не изменялась.

Риск хирургического вмешательства оценивали с помощью калькулятора EuroScore на сайте <http://www.euroscore.org/calc.html>.

Тяжесть поражения коронарного русла оценивали с помощью калькулятора SyntaxScore на сайте <http://www.syntaxscore.com/calc/start.htm>.

Статистический анализ

Данные исследования обработали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel и дисперсионного анализа ANOVA (пакет программ Statistica for Windows 6.0). В исследовании приведены средние арифметические величины показателей и стандартные ошибки среднего значения. Достоверность различий оценивали критериями для непараметрических переменных: критерий Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных и Манна–Уитни (U-критерий) для сравнения независимых переменных. Для оценки выживаемости использовали кривые Каплана–Мейера с применением логрангового критерия (P_{LR}) и критерия Гехана–Уилкоксона (P_{GW}). Для анализа качественных признаков – критерий χ^2 (P_{χ^2}) для произвольной таблицы сопряженности. В качестве модели пропорциональных рисков применили регрессию Кокса с оценкой коэффициентов бета для изучаемых показателей.

Результаты исследования

Особенности поражения миокарда и коронарного русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Первым этапом исследования для всех 264 пациентов, которым выполнялась эндоваскулярная реваскуляризация, стала оценка тяжести поражения миокарда и коронарного русла.

В числе этих пациентов были 38 человек, которым в различные сроки до включения в исследование была выполнена операция коронарного шунтирования, и 40 пациентов, которым было выполнено ЧКВ в других лечебных учреждениях. В нашем исследовании коронарное вмешательство этим пациентам выполняли по поводу рецидива поражения коронарного русла. В процессе наблюдения повторные коронарные вмешательства потребовались 47 пациентам по поводу атеросклеротического

поражения *de novo* или развития рестеноза стента, что составило 18% от общего числа эндоваскулярных процедур. В 106 случаях были определены эхокардиографические признаки аневризмы ЛЖ. В большинстве случаев локализация аневризмы ЛЖ была переднебоковой. Радиоизотопное исследование определяло поражение миокарда в зоне аневризмы как фиброзно-мышечное, что не требовало выполнения хирургической реконструкции левого желудочка. Характер движения миокарда ЛЖ был определен как диффузный гипокинез. Важно отметить, что в исследовании не было пациентов, нуждающихся в хирургической реконструкции ЛЖ в связи с наличием тромбированной аневризмы или выраженной митральной недостаточности.

В представленной группе среднее значение конечного диастолического объема левого желудочка до эндоваскулярной реваскуляризации составляло $249,6 \pm 3,6$ мл, конечного систолического объема левого желудочка – $158,7 \pm 2,8$ мл, фракция изгнания левого желудочка – $35,6 \pm 0,4\%$. Легочная гипертензия проявлялась повышением систолического давления в легочной артерии (среднее значение $38,3 \pm 1,6$ мм рт. ст.). Степень митральной регургитации составляла в среднем $1,62 \pm 0,06$ балла. Результаты ОФЭКТ показывают, что перфузия миокарда ЛЖ снижена более чем в два раза, нарушение движения стенки составляет 57%, а систолическое утолщение снижено на 56% от нормального уровня.

При оценке состояния коронарного русла было установлено, что односудистое поражение встречалось в 17% случаев, двухсудистое – в 22%, трехсудистое – у 61% от общего числа пациентов, включенных в исследование. Хронические окклюзии коронарных артерий (ХОКА) составляли 39% от общего числа поражений. 78% пациентов имели от одной до трех ХОКА. При этом окклюзии трех основных коронарных артерий встречались с примерно равной частотой, а именно окклюзия ПМЖВ – 31%, ОВ – 35%, ПКА – 34%.

Оценка тяжести поражения коронарного русла по шкале SyntaxScore позволила установить высокие значения этого показателя. В большинстве случаев он превышал 36 баллов, и величина его доходила до 83 баллов. Среднее значение SyntaxScore составило $39,2 \pm 8,3$. Оценка рисков выполнения реваскуляризации миокарда с помощью коронарного шунтирования по шкале EuroScore II показала, что значения этого показателя колебались в широких пределах и составляли в среднем $3,7 \pm 0,25\%$. При этом у ряда пациентов его значение достигало 20,53%. Из всех пациентов данной группы в 60% случаев EuroScore II существенно превышал стандартный показатель летальности при КИШ и составлял в среднем $4,99 \pm 0,29$ (диапазон от 2 до 20,53%).

Резюмируя представленные данные, необходимо отметить, что наблюдается выраженное ремоделирование ЛЖ с двукратным увеличением объемов, соответствующим снижением ФИ ЛЖ и повышению диастоличе-

ской жесткости миокарда, определяющее наличие легочной гипертензии. Значительная дилатация ЛЖ обуславливает развитие относительной митральной недостаточности. По данным ОФЭКТ определяется выраженное замещение функционирующего миокарда очагами кардиосклероза. Характеризуя состояние коронарного русла, необходимо обратить внимание на высокую частоту хронических окклюзий крупных эпикардиальных ветвей. Окклюзирующее поражение имеют 78% пациентов, среднее значение SyntaxScore составляет около 40 баллов. В большинстве случаев высоки риски выполнения коронарного шунтирования (EuroScore II около 5 баллов). Совокупность тяжелого поражения сердечной мышцы и коронарных артерий позволяет оценивать представленную ситуацию как особую форму состояния, требующую специальной тактики лечения.

Анализ непосредственных результатов эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

В данной главе представлены результаты оценки динамики показателей ЭхоКГ, ОФЭКТ и функционального теста с 6-минутной ходьбой в ближайшие 2–3 дня после выполнения ЧКВ. Различие в количестве пациентов, включенных в представленные группы, определяется тем, что в отдельных случаях результаты контрольного исследования оказались недоступны.

Выраженность окклюзирующего поражения не позволяла во всех случаях восстановить проходимость всех крупных эпикардиальных ветвей коронарного русла. Полноту реваскуляризации оценивали по критерию успешной реканализации хронических окклюзий крупных эпикардиальных ветвей. Реканализация ХОКА позволила выполнить полную реваскуляризацию у 61% пациентов. В 39% случаев после ЧКВ оставалось окклюзирующее поражение одной или двух крупных артерий и реваскуляризация считалась анатомически неполной.

Через 2–3 дня после выполнения коронарной ангиопластики ультразвуковое исследование выявляло достоверное снижение средних значений конечного диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) с $249,6 \pm 3,6$ до $236,0 \pm 4,0$ мл ($n = 264$, $p = 0,001$), конечного систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) со $158,7 \pm 2,8$ до $141,3 \pm 3,3$ мл ($n = 264$, $p = 0,001$), увеличение фракции изгнания левого желудочка с $35,6 \pm 0,4$ до $40,2 \pm 0,6\%$ ($n = 264$, $p = 0,001$). Регургитация на митральном клапане снизилась с $1,62 \pm 0,06$ до $1,30 \pm 0,07$ степени ($p = 0,001$).

Оценка диастолической функции левого желудочка по динамике скоростей трансмитральных потоков не выявила достоверного различия между величинами пика Е ($p = 0,285$) и пика А ($p = 0,952$). До и после реваскуляризации эти показатели составили соответственно: пик Е – до

$0,71 \pm 0,05$ и после $0,70 \pm 0,04$; пик А – до $0,53 \pm 0,05$ и после $0,53 \pm 0,04$ ($n = 122$).

Наблюдается достоверное снижение давления в легочной артерии с $38,3 \pm 1,6$ до $33,9 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($n = 264$, $p = 0,001$).

Данные однофотонной эмиссионной компьютерной томосцинтиграфии миокарда показывали аналогичную динамику объемов левого желудочка, что и при ультразвуковом исследовании. Среднее значение КДО ЛЖ уменьшилось на 7%, КСО ЛЖ – на 8%.

После выполнения баллонной ангиопластики, по данным ОФЭКТ QGS, не выявлено значимого изменения перфузии и движения стенок ЛЖ, но определяется тенденция к снижению степени нарушения систолического утолщения.

При изучении функционального состояния пациентов, подвергшихся реваскуляризации миокарда, в ближайшее время после ангиопластики было выявлено увеличение толерантности к физической нагрузке в среднем на 70%, которая определялась ростом результатов 6-минутного теста ходьбы – со $187,2 \pm 16,3$ до $318,7 \pm 19,1$ метра ($n = 153$, $p < 0,05$).

Такова динамика основных показателей состояния миокарда ЛЖ в общей группе наблюдаемых пациентов. Однако необходимо отметить, что выраженность обратного ремоделирования индивидуально различалась. В 55,7% случаев рост ФИ составлял в среднем 8,8%. В 44,3% случаев реваскуляризация не приводила к значимому росту этого показателя. По данному признаку выполнили деление пациентов на группы. Одна группа ($n = 148$) с признаками выраженного обратного ремоделирования ЛЖ (уменьшение объемов, рост ФИ), другая ($n = 116$) включала пациентов, у которых не наблюдалось значительного увеличения ФИ ЛЖ. Необходимо отметить, что в группе со значимой динамикой ФИ ЛЖ определялась положительная динамика других показателей, определяющих состояние левого желудочка сердца, и толерантности пациента к нагрузке.

В группе, где не наблюдалось значимого обратного ремоделирования, толерантность к физической нагрузке увеличивалась в той же степени, что и в группе с ростом ФИ, и так же достоверно снижалось давление в легочной артерии, что свидетельствует о существенном уменьшении диастолической жесткости миокарда и снижении диастолического давления в ЛЖ. Иными словами, такая динамика является отражением уменьшения ишемии миокарда.

Важно отметить, что объем реваскуляризации не оказывал влияния на степень обратного ремоделирования ЛЖ. В группе с ростом ФИ ЛЖ было 53% пациентов с полной реваскуляризацией, а в группе без динамики объемных показателей – 67% пациентов, которым полностью восстановили проходимость эпикардальных ветвей коронарного русла.

Характер динамики толерантности к физическим нагрузкам позволил также выделить две группы пациентов по данному критерию. Первая

группа включала 68 человек, которые демонстрировали рост результатов 6-минутного теста ходьбы более чем в 1,5 раза от исходных значений. В 71 случае после реваскуляризации миокарда увеличение толерантности к физическим нагрузкам было в пределах 15%, но оказалось статистически высоко достоверным ($p < 0,001$). Рост толерантности пациентов к физической нагрузке сопровождался увеличением ФИ ЛЖ за счет снижения величины КСО ЛЖ. Кроме того, определяется уменьшение степени регургитации на митральном клапане и снижение давления в легочной артерии. Оценивая динамику показателей состояния миокарда ЛЖ в группе пациентов с умеренной динамикой толерантности к физической нагрузке, следует отметить, что в данном случае динамика митральной регургитации не была статистически значимой, как и динамика величины ФИ ЛЖ. Особенность данной группы состоит также в том, что исходный уровень толерантности был более чем в три раза выше, чем в группе с выраженной динамикой этого показателя, и составлял $346,4 \pm 30,4$ метра. У этих пациентов уменьшение КДО и КСО происходило практически в равной степени, наблюдалось снижение давления в легочной артерии.

Полнота реваскуляризации не оказывала влияния на динамику толерантности к физической нагрузке. В группе с выраженным ростом толерантности 58% пациентов имели полное восстановление крупных эпикардиальных ветвей, аналогичная частота восстановления коронарного русла наблюдалась в группе с умеренной динамикой – 61% пациентов.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что в ближайшее время после реваскуляризации наблюдается обратное ремоделирование ЛЖ, причем снижение КСО преобладает, что приводит к росту величины ФИ ЛЖ, уменьшается степень митральной регургитации и снижается давление в легочной артерии. Изменения показателей перфузии и кинетики миокарда незначимы, поскольку объем функционирующего миокарда не изменился. Повышение функционального состояния сердечной мышцы определяется эффектом реваскуляризации, который обеспечивает увеличение силы сокращения (рост ФИ ЛЖ за счет уменьшения КСО), уменьшение диастолической жесткости миокарда (снижение давления в легочной артерии), увеличение функционального резерва сердца (повышение толерантности к физической нагрузке).

Вместе с тем выраженность положительной динамики была различной. Примерно в половине случаев эффект реваскуляризации был значительным по величине прироста ФИ ЛЖ – на 8,8% и увеличению 6-минутного теста – на 176%. В остальных случаях положительный эффект реваскуляризации проявлялся меньшей динамикой использованных показателей. Эти данные свидетельствуют о различной степени исходного поражения миокарда у обследованных пациентов. Можно предположить, что в тех случаях, когда ведущим фактором являлась ишемия функционирующего миокарда, реваскуляризация позволяла получить значимый

результат. В ситуации, когда в миокарде преобладали органические изменения, эффект реваскуляризации был меньше.

Полнота реваскуляризации не оказывала влияния на выраженность непосредственного эффекта ЧКВ. Частота полной реваскуляризации во всех представленных группах не различалась.

Важно отметить, что нарушения внутрисердечной гемодинамики (митральная недостаточность и легочная гипертензия) имеют обратимый характер. Выявлено различие эффекта реваскуляризации по динамике использованных критериев. Вероятной причиной различия клинического результата реваскуляризации является степень исходного поражения миокарда у данной категории пациентов.

Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

В отдаленном периоде (от 3 до 130 месяцев; ср. $19,5 \pm 2,1$) находились под наблюдением 108 пациентов из группы ЧКВ; 18 пациентам в этот период была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца (ТС). Повторная реваскуляризация потребовалась 19 (17%) пациентам. 20 пациентов погибли от различных причин, из которых 16 – сердечно-сосудистые осложнения, в 3 случаях имела место тромбоэмболия легочной артерии, в одном случае – онкологическое заболевание. К моменту окончания исследования были живы 87 пациентов (81%). Из числа пациентов, которым была выполнена трансплантация сердца, 17 были живы и составили отдельную группу. 70 пациентов были обследованы в отдаленном периоде по тому же протоколу, что до ЧКВ и непосредственно после.

Динамика объемов ЛЖ, степень митральной регургитации и давление в легочной артерии до ЧКВ, непосредственно после и отдаленно представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Показатели ЭхоКГ непосредственно после ЧКВ
и в отдаленном периоде (n = 70)**

Параметр	До ЧКВ	Через 2–3 дня после ЧКВ	Отдаленно	Различие до ЧКВ и отдаленно, р
КДО, мл	$244,6 \pm 6,0$	$235,2 \pm 6,1$	$247,3 \pm 6,3$	0,4
КСО, мл	$153,6 \pm 5,2$	$142,2 \pm 4,9$	$153,9 \pm 5,8$	0,09
ФИ, %	$35,6 \pm 0,8$	$39,7 \pm 0,9$	$39,1 \pm 0,9$	0,03
Степень митральной регургитации	$1,57 \pm 0,09$	$1,29 \pm 0,09$	$1,52 \pm 0,08$	0,3
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	$37,4 \pm 1,2$	$33,9 \pm 1,0$	$36,8 \pm 1,2$	0,9

Фракция изгнания левого желудочка, как через 2–3 дня после ЧКВ, так и отдаленно, была статистически значимо выше, что свидетельствует о стойком положительном влиянии реваскуляризации миокарда на сократительную функцию левого желудочка. Степень митральной регургитации отдаленно прогрессировала относительно непосредственных результатов ЧКВ, однако статистически не отличалась от среднего значения до коронарного вмешательства.

Динамика основных показателей ОФЭКТ, через 2–3 дня и отдаленно (ср. $19,5 \pm 2,1$ месяцев после ЧКВ) в исследуемой группе представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Показатели ОФЭКТ через 2–3 дня
и в отдаленном периоде после ЧКВ (n = 55)**

Параметр	До ЧКВ	Через 2–3 дня после ЧКВ	Отдаленно	Достоверность отличия до ЧКВ и отдаленно, p
Нарушение систолического утолщения, баллы (4DM)	$36,38 \pm 1,2$	$35,22 \pm 1,37$	$30,53 \pm 2,8$	0,04
Общее нарушение перфузии, % (4DM)	$54,82 \pm 2,0$	$54,00 \pm 2,4$	$52,00 \pm 3,51$	0,9
Нарушение движения стенки в баллах суммарное (QGS)	$38,09 \pm 1,51$	$36,60 \pm 1,66$	$33,00 \pm 3,17$	0,04
КДО (QGS)	$277,33 \pm 10,1$	$258,93 \pm 9,98$	$257,24 \pm 30,71$	0,2
КСО (QGS)	$212,07 \pm 9,2$	$194,24 \pm 9,2$	$190,35 \pm 30,2$	0,06
ФИ (QGS)	$25,07 \pm 1,05$	$26,11 \pm 1,08$	$29,47 \pm 2,46$	0,06
Индекс сферичности (QGS)	$0,75 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,01$	$0,78 \pm 0,01$	0,03

Примечание. 4DM и QGS – программы обработки результатов ОФЭКТ.

Снижение нарушения движения стенок и систолического утолщения левого желудочка в отдаленном периоде было статистически значимо. Улучшение кинетики миокарда по критериям степени нарушения движения стенки ЛЖ и его систолического утолщения составляет 13–16%

от исходного уровня. Можно предполагать, что в отдаленном периоде в насосную функцию ЛЖ включалась 1/6 часть сердечной мышцы, которая до реваскуляризации могла быть определена как жизнеспособный миокард. Определяется тенденция к снижению КСО ЛЖ, нарушения общей перфузии миокарда, а также изменение индекса сферичности ЛЖ, который является отражением ремоделирования, приводящего к оптимизации геометрии левого желудочка.

Исследование функционального статуса пациентов показало повышение толерантности к физическим нагрузкам. Динамика результатов 6-минутного теста ходьбы представлена в табл. 3.

Таблица 3

Результаты 6-минутного теста на разных этапах исследования

Параметр	n	До ЧКВ	Через 2–3 дня после ЧКВ	Различие до ЧКВ и после, р	Отдаленно	Различие после ЧКВ и отдаленно, р
Результат 6-минутного теста ходьбы	70	182 ± 4	314 ± 3	0,001	331 ± 2	0,4

В отдаленном периоде результат 6-минутного теста ходьбы на 5% выше результатов непосредственно после ЧКВ и на 45% больше результатов, полученных до реваскуляризации. Получена статистически значимая динамика (MHFLQ) – с $52,3 \pm 5,4$ до $35,8 \pm 6,7$ балла. Эти данные подтверждают субъективное улучшение качества жизни, роста толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение степени сердечной недостаточности на один функциональный класс по NYHA. Представленные данные демонстрируют стойкое повышение толерантности к физическим нагрузкам и отсутствие прогрессирования сердечной недостаточности.

Полученные результаты позволяют считать, что эффект эндоваскулярной реваскуляризации, наблюдаемый в раннем периоде после коронарной ангиопластики и проявляющийся ростом толерантности к физическим нагрузкам и увеличением ФИ ЛЖ, сохраняется на протяжении длительного периода времени (ср. $19,5 \pm 2,1$ мес.). В течение отдаленного срока наблюдения выявлено достоверное повышение качества жизни и снижение функционального класса сердечной недостаточности. Через 6 месяцев после реваскуляризации определяется восстановление сократительного потенциала около 15% массы миокарда и некоторое уменьшение сферичности ЛЖ, т. е. продолжается позитивное ремоделирование сердца и восстановление функциональной активности жизнеспособного миокарда.

Выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в сравнении с медикаментозным лечением

Выполнено сравнение выживаемости пациентов, подвергшихся реваскуляризации (группа 1), и пациентов, получавших только оптимальную медикаментозную терапию (группа 2). При анализе табл. 4 видно, что больные с ХСН, оставшиеся на ОМТ, статистически значимо старше, чем подвергшиеся реваскуляризации, что медиана ФИ ЛЖ у них статистически значимо ниже, но медиана конечно-диастолического объема – меньше. В то же время в группе 2 оказалось больше пациентов с III ФК и меньше с IV, чем среди тех, кому было проведено ЧКВ.

Таблица 4

Возраст и показатели гемодинамики обследованных пациентов

	Возраст (лет)	ФИ (%)	КДО (мл)	ФК NYHA (III/IV)
Группа 1 (n = 108)	59,0 (54,0; 65,0)	36,0 (20,0; 46,0)	241,5 (183,6; 515,0)	71/35 (67 / 33,0)%
Группа 2 (n = 118)	64,0 (57,0; 70,0)	30,4 (11,7; 49,8)	203,9 (168,1; 463,1)	98/20 (82,6 / 17,4)%
P	$P_{MW} = 0,002$	$P_{MW} < 0,001$	$P_{MW} < 0,001$	$P_{\chi^2} < 0,001$

В связи с представленными различиями была выполнена стандартизация групп по каждому показателю: ФИ ЛЖ, ФК ХСН, возраст.

При разделении всей изучаемой когорты больных по медиане возраста (до 61 года и 61 год и выше) его влияния на кумулятивную выживаемость всех 226 пациентов не выявлено ($P_{LR} = 0,38$; $P_{GW} = 0,31$). После создания групп пациентов в соответствии с квартилями их возраста (от 34 до 54 лет, от 55 лет до 61 года, от 62 до 67 лет, от 68 до 85 лет) выявлена высоко статистически значимая сложная зависимость кумулятивной выживаемости от возраста. Лучшая выживаемость, мало различающаяся в двух возрастных категориях больных: от 55 лет до 61 года и от 62 до 67 лет. Статистически значимо хуже по сравнению с ними выживаемость у лиц, страдающих ХСН, в возрасте от 68 до 85 лет ($P_{LR} = 0,0042$ и $P_{LR} = 0,006$ соответственно). С учетом данного обстоятельства проведено исследование влияния реваскуляризации у больных среднего возраста (от 55 до 67 лет, n = 105), в группе «молодых» (в возрасте от 34 до 54 лет, n = 44) и пожилых (68–85 лет, n = 57). ЧКВ давала статистически значимые преимущества в выживаемости у пациентов с ХСН среднего возраста и «молодых» пациентов. В группе «пожилых» (68–85 лет) не выявлено расхождения кривых выживаемости в зависимости от выполнения реваскуляризации или лечения только ОМТ ($P_{LR} = 0,85$; $P_{GW} = 0,83$). Возможно,

последнее связано с тем, что в этой группе больных имеется большая доля лиц с ограниченной продолжительностью предстоящей жизни.

При выделении групп пациентов с величиной ФИ ЛЖ выше и ниже медианы этого показателя определено высоко статистически значимое его влияние на выживаемость ($P_{LR} = 0,0015$; $P_{GW} < 0,001$). Были отобраны пациенты с близкими значениями ФИ ЛЖ: 60 больных из группы ЧКВ с ФИ ЛЖ = 39,0 (37,2; 42,0)% и 41 человек из группы без реваскуляризации с ФИ ЛЖ = 38,3 (36,7; 41,9)%. Таким образом, было исследовано влияние ЧКВ на выживаемость лиц, страдающих ХСН, с близкими значениями ФИ ЛЖ ($n = 101$).

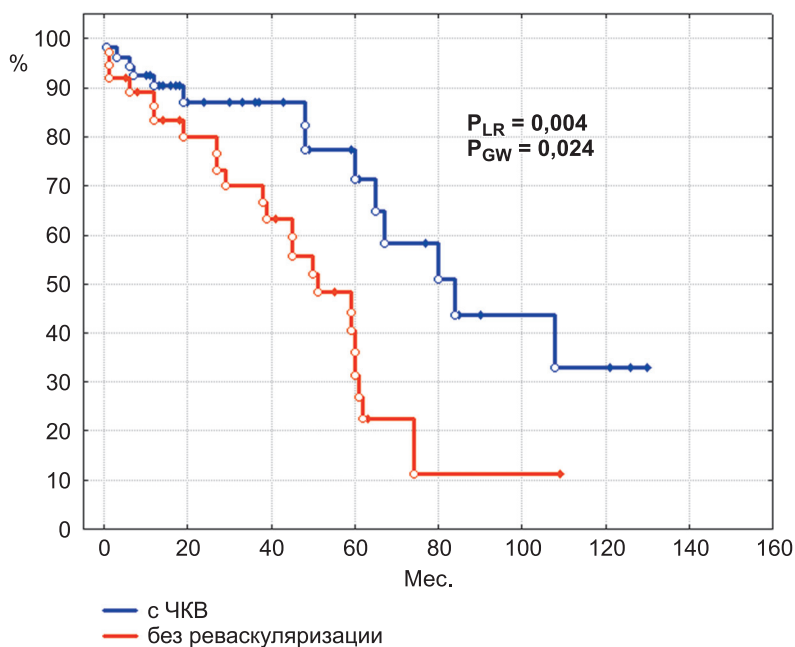


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость пациентов с ЧКВ и на ОМТ (группы нормализованы по ФИ ЛЖ)

Из рис. 1 видно статистически значимое положительное влияние реваскуляризации на выживаемость больных с ХСН после выравнивания групп по ФИ ЛЖ. Величина конечно-диастолического объема не влияла на кумулятивную выживаемость пациентов с ХСН ($P_{LR} = 0,96$, $P_{GW} = 0,70$).

ФК ХСН высоко статистически значимо ($p = 0,005$) и закономерно, но без значительного расхождения кривых определял кумулятивную долю выживших больных. Поэтому было проведено исследование влияния ЧКВ на этот показатель отдельно в группах ХСН с III и IV ФК (рис. 2). Из рис. 2 видно, что реваскуляризация миокарда с помощью ЧКВ ста-

статистически значительно улучшает выживаемость пациентов и при III, и при IV ФК ХСН.

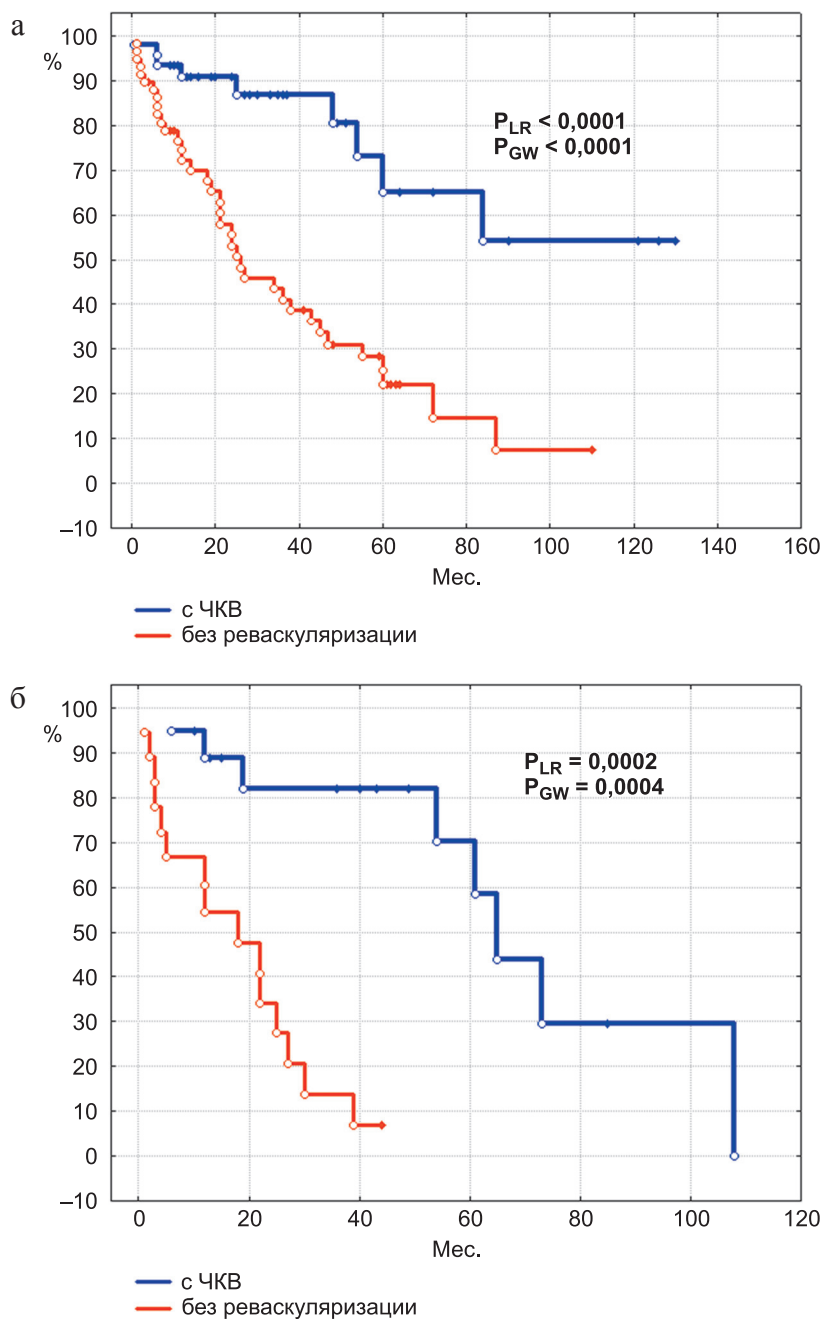


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость в группе ЧКВ и без реваскуляризации. Больные ХСН III (а) и IV (б) ФК

Таким образом, определено положительное влияние реваскуляризации на течение ХСН ишемической этиологии на фоне различных факторов, влияющих на судьбу пациентов. При этом определены независимые предикторы, которые влияли на прогноз наших пациентов. При включении всей обследованной когорты больных в регрессию Кокса статистическая программа включила в модель пропорциональных рисков 203 из них (табл. 5).

Таблица 5

Модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса; $p < 0,0001$)

n = 203	Бета	p
Реваскуляризация	1,08	0,0001
ФИ ЛЖ	−0,50	0,012
Функциональный класс	−0,00008	0,22
Возраст	0,17	0,40

Из табл. 5 видно, что анализ объединенных данных показал более сильное влияние реваскуляризации на судьбу пациентов с ХСН, даже большее, чем исходная величина ФИ ЛЖ. В этой модели влияние возраста и ФК ХСН оказалось незначительным и статистически незначимым. Но при этом влияние реваскуляризации в данных группах различно. У пациентов с III ФК ХСН оно было более выражено, чем у больных с IV ФК. У пациентов старшей возрастной группы (68–85 лет) влияние реваскуляризации на продолжительность жизни отсутствовало. Наиболее значимым фактором, влияющим на продолжительность жизни сравниваемых групп, является реваскуляризация миокарда.

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда как средство оптимизации условий для трансплантации сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Оценка эффективности эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, представленная в предыдущих главах, показала существенное улучшение качества жизни пациентов, что подтверждается достоверным ростом толерантности к физическим нагрузкам, снижением ФК ХСН на 1 или 2 балла по NYHA и результатами субъективной оценки качества жизни по MNFQL. Положительный клинический эффект выполнения ЧКВ сохраняется продолжительное время, в среднем более полутора лет, и демонстрирует влияние на продолжительность жизни в сравнении с использованием у данной категории пациентов только медикаментозной терапии.

Тем не менее прогрессирование сердечной недостаточности привело к тому, что трансплантация сердца была выполнена 18 пациентам из группы ЧКВ. Трансплантация сердца оказала существенное влияние на продолжительность жизни этих пациентов. На рис. 3 представлены кривые выживаемости в группе, куда вошли пациенты, которым выполняли ТС (кривая № 1), и распределение интервала между первой ЧКВ и ТС (кривая № 4). Определяются два временных пика выполнения ТС. Первый – в течение первого года после ЧКВ. В этот период ТС потребовалась в 45% случаев из тех, когда данная операция выполнялась. Иными

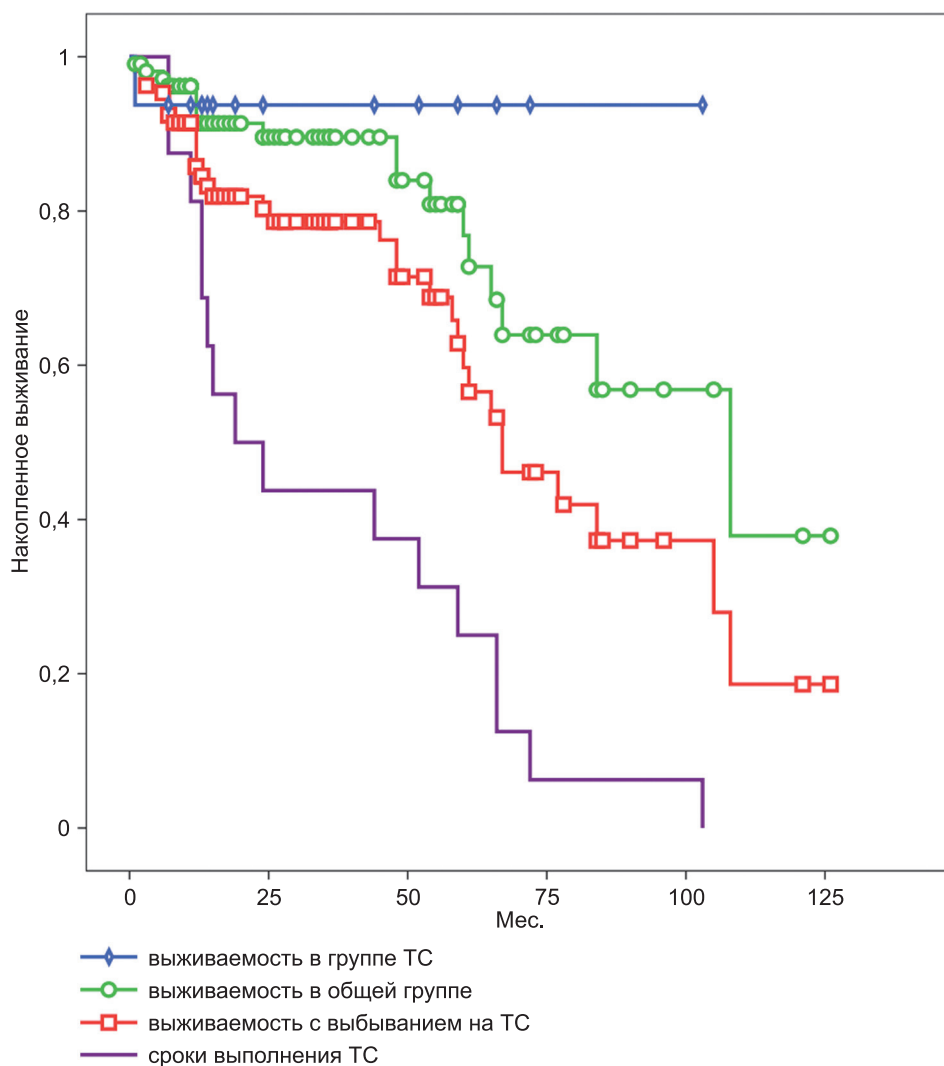


Рис. 3. Продолжительность жизни пациентов в зависимости от выполнения ТС (по критерию Каплана–Мейера)

словами, если нужна ТС, то эта потребность проявляется почти в половине случаев в течение первого года. Вероятной причиной этого могла быть высокая степень истощения функционального резерва миокарда или наличие ведущей роли первичного поражения сердечной мышцы в патогенезе заболевания, приведшего к развитию тяжелой сердечной недостаточности и низкой эффективности выполненной реваскуляризации. Формирование второго пика (через 4–6 лет) связано, вероятно, с прогрессированием ИБС как основного заболевания и влиянием на этот процесс реваскуляризации.

Кривая № 3 на рис. 3 отражает выживаемость пациентов с учетом выбывания их из исследования по причине смерти или выполнения ТС. Продолжительность жизни пациентов в группе ЧКВ, с учетом данных конечных точек, в течение 4 лет составила 78%, а выживаемость 50% больных составила около 5,5 года.

Необходимо отметить, что по основным исследуемым параметрам пациенты, которым была выполнена ТС, значимо не отличались от пациентов общей группы ни в исходном состоянии, ни по динамике исследуемых показателей в результате реваскуляризации (табл. 6). Эти данные свидетельствуют о том, что по тяжести поражения миокарда и степени нарушения внутрисердечной гемодинамики все обследованные пациенты группы ЧКВ могли характеризоваться как «потенциальные реципиенты сердца».

На момент окончания исследования 17 пациентов из восемнадцати, которым выполнили ТС, были живы. Период времени от первого коро-

Таблица 6

**Исходные критерии состояния ЛЖ и их динамика после ЧКВ
в общей группе и в группе ТС**

Параметр	Общая группа, n = 90	Группа ТС, n = 18	p
Возраст, лет	58,90 ± 6,4	57,0 ± 6,1	0,78
КДО	249,3 ± 4,9	275,9 ± 8,2	0,16
КДО, динамика	-8,9 ± 2,5	-14,5 ± 2,5	0,24
КСО	163,4 ± 3,7	187,5 ± 5,5	0,83
КСО, динамика	-15,3 ± 2,5	-21,1 ± 2,8	0,44
ФИ	34,7 ± 0,5	31,9 ± 0,6	0,30
Динамика ФИ	4,3 ± 0,6	4,2 ± 0,4	0,69
МК reg	1,51 ± 0,17	1,90 ± 0,15	0,95
Р(ла). До	38,2 ± 2,2	41,6 ± 2,6	0,68
Р(ла). Динамика	-2,8 ± 1,3	-3,4 ± 3,8	0,69
EuroScore	3,6 ± 0,3	4,1 ± 0,5	0,51

нарного вмешательства до ТС составлял от 7,5 до 103 месяцев, среднее значение – $37,1 \pm 7,1$ месяца. Средняя продолжительность жизни после ТС – $62,6 \pm 5,8$ месяца (22–101 месяц), а выживаемость от первого коронарного вмешательства в данной группе составила в среднем $95,2 \pm 8,7$ месяца (35–130 месяцев) (табл. 7).

Таблица 7

Продолжительность жизни пациентов группы ТС

Параметр	Месяцы
От ЧКВ до ТС	$37,1 \pm 7,1$ (7,5–103)
От ТС до окончания исследования	$62,6 \pm 5,8$ (22–101)
Общая продолжительность	$95,2 \pm 8,7$ (35–130)

Все пациенты, которым выполнялась ТС, находились на момент выполнения операции в статусе UNOS 2. Полученные данные позволяют считать, что улучшение клинического состояния пациентов в результате реваскуляризации миокарда и улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики, в частности снижение давления в малом круге кровообращения, позволяют оптимизировать условия для выполнения трансплантации сердца и получить положительный клинический эффект по критерию продолжительности жизни. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда методом ЧКВ при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в значительной части случаев позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество. Данный подход способен замедлить прогрессирование коронарной болезни, уменьшить вероятность повторных ишемических повреждений сердечной мышцы как основного патогенетического механизма заболевания и снизить функциональный класс сердечной недостаточности, благотворно влияя на клинические проявления ХСН. Это позволяет избежать urgent-ных ситуаций при выполнении трансплантации сердца и сохранить приемлемый уровень качества жизни пациентов в течение определенного периода времени. Кроме того, отсрочка в проведении трансплантации, даже при ее последующей необходимости, позволяет оптимизировать процесс подбора донорского сердца и тем самым влиять на результаты операции. В части случаев ввиду выраженного клинического эффекта реваскуляризации и значимого обратного ремоделирования ЛЖ сердца ЧКВ может явиться альтернативой операции ТС. В качестве альтернативы ТС коронарная ангиопластика может рассматриваться в тех случаях, когда определяются противопоказания к выполнению операции в условиях искусственного кровообращения.

Применение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с ХСН ишемического генеза в качестве моста или альтернативы

трансплантации сердца делает актуальной задачу определения прогностических критериев эффективности ЧКВ у данной группы пациентов. Возможность прогнозировать эффект реваскуляризации потенциально способна влиять на формирование очередности в листе ожидания трансплантации сердца.

Влияние полноты реваскуляризации миокарда на клиническую эффективность чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

При определении прогноза эффективности реваскуляризации у пациентов с множественным поражением коронарного русла, согласно данным литературы, значительную роль играет полнота реваскуляризации миокарда [Nagaraja V. et al., 2016]. Однако в этих исследованиях число пациентов с выраженными формами ХСН и значительным снижением систолической функции ЛЖ было незначительным. Напротив, наличие снижения ФИ ЛЖ во многих из них служило критерием исключения. В нашем исследовании представлены пациенты, которые характеризуются особой тяжестью поражения коронарного русла и длительным ишемическим страданием миокарда. Оба эти обстоятельства оказывают влияние на процессы адаптации сердечной мышцы к патологическим условиям, в которых осуществляется ее деятельность.

Оценка динамики состояния ЛЖ и толерантности пациентов к физнагрузке не выявила зависимости результата коронарной ангиопластики от объема восстановления эпикардальных сегментов коронарного русла. Оказалось, что степень восстановления коронарного русла по количеству открытых окклюзированных артерий различна, но клинический эффект в обеих группах идентичен. Необходимо отметить, что исходные значения использованных критериев в группах полной и неполной реваскуляризации не различались (табл. 8).

Таблица 8

Морфофункциональные параметры в группах полной и неполной реваскуляризации перед проведением ЧКВ

Параметры	Группа полной реваскуляризации, n = 161	Группа неполной реваскуляризации, n = 103
КДО ЛЖ (мл)	251,5 ± 7,8	260,2 ± 12,2
КСО ЛЖ (мл)	163,0 ± 7,9	159,5 ± 9,8
ФИ ЛЖ (%)	34,4 ± 1,8	37,6 ± 1,1
ФК по NYHA	3,6 ± 0,1	3,7 ± 0,1
6-минутный тест (м)	107 ± 30	113 ± 28
Степень регургитации на МК	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,15

Окончание табл. 8

Параметры	Группа полной реваскуляризации, n = 161	Группа неполной реваскуляризации, n = 103
Давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	40,5 ± 2,4	37,8 ± 2,4
Общее нарушение перфузии (%)	51 ± 4,4	56 ± 4,6
Общее нарушение систолического утолщения (%)	23 ± 2,4	20 ± 2,4
Общее нарушение движения (%)	44 ± 4,6	37 ± 4,4
Везде p > 0,05		

Не выявлено существенного различия в динамике основных используемых показателей при определении эффекта реваскуляризации в группах полного и неполного восстановления коронарного русла (табл. 9 и 10).

Таблица 9

Результат ЧКВ в группе полной реваскуляризации

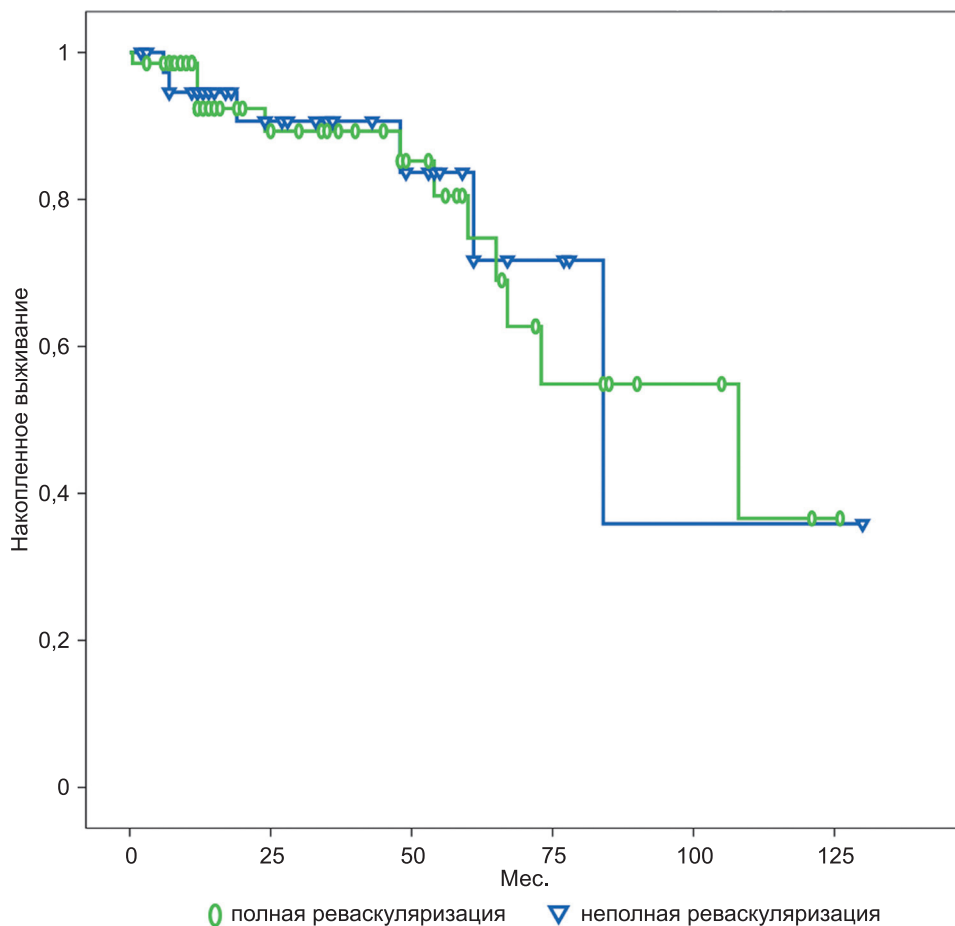
Показатели	До	После	Уровень значимости (p)
КДО ЛЖ (мл)	251,5 ± 7,8	236,6 ± 8,3	0,20
КСО ЛЖ (мл)	163,0 ± 7,9	147,3 ± 7,9	0,17
ФИ ЛЖ (%)	34,4 ± 1,8	38,1 ± 1,8	0,016
Степень регургитации на МК	1,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,01
ФК по NYHA	3,6 ± 0,1	2,7 ± 0,1	0,001
6-минутный тест (м)	107 ± 30	258 ± 32	0,01
Давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	40,5 ± 2,4	34,8 ± 2,0	0,02

Таблица 10

Результат ЧКВ в группе неполной реваскуляризации

Показатели	До	После	Уровень значимости (p)
КДО ЛЖ (мл)	260,2 ± 12,2	235,3 ± 9,9	0,13
КСО ЛЖ (мл)	159,5 ± 9,8	135,4 ± 7,1	0,05
ФИ ЛЖ (%)	37,6 ± 1,1	41,7 ± 1,2	0,017
Степень регургитации на МК	1,60 ± 0,15	1,33 ± 0,16	0,19
ФК по NYHA	3,7 ± 0,1	2,8 ± 0,1	0,0001
6-минутный тест (м)	113 ± 28	281 ± 29	0,009
Давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	37,8 ± 2,4	29,4 ± 1,1	0,02

Данные табл. 9 и 10 свидетельствуют о том, что вне зависимости от полноты реваскуляризации у пациентов достоверно и в равной степени уменьшается ФК сердечной недостаточности и увеличивается толерантность к физической нагрузке, растет ФИ ЛЖ, уменьшается давление в легочной артерии и выраженность митральной регургитации. При сравнении выживаемости пациентов из групп с полной и неполной анатомической реваскуляризацией также не выявлено достоверных различий при сроке наблюдения до 10 лет (рис. 4).



	Группа с полной реваскуляризацией, n = 58	Группа с неполной реваскуляризацией, n = 32	p
Выживаемость, мес.	33,86 ± 3,66	35,38 ± 4,77	0,3

Рис. 4. Выживаемость в зависимости от анатомической полноты реваскуляризации

Объяснение причин отсутствия значимых различий в исходном состоянии сердца и динамике основных показателей его деятельности после неполного восстановления коронарного русла возможно исходя из оценки механизмов адаптации миокарда и коронарного русла при ишемической болезни, осложненной выраженной систолической дисфункцией ЛЖ. Степень ишемического повреждения миокарда в данной ситуации варьирует в широких пределах и не связана напрямую с состоянием артерии, ответственной за кровоснабжение определенного сегмента сердечной стенки. Подтверждением такого предположения может быть идентичность функциональных параметров сердца в обеих группах (табл. 8), при том что в группе неполной реваскуляризации исходное количество окклюзий более чем в 2 раза превышало этот показатель в группе полной реваскуляризации. Более того, в группе неполной реваскуляризации 2/3 пациентов имели хроническую тотальную окклюзию ПМЖВ. В группе полной реваскуляризации только 28% пациентов были с подобным поражением этой артерии. Степень нарушения кинетики в данном бассейне была обратной – $33,9 \pm 3,8$ и $42,5 \pm 4,6$ балла ($p < 0,05$). Уровень коллатеральной поддержки миокарда в бассейне окклюзированной ПМЖВ в группе неполной реваскуляризации был выше и обеспечил более высокую степень сохранности сердечной мышцы. Фактор выраженности коллатерального кровоснабжения в бассейне окклюзированной артерии в последней группе, вероятно, более значим и компенсирует нарушение антеградного кровотока.

Представленные результаты позволяют утверждать, что при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза наблюдается особая патофизиологическая картина, которая характеризуется отсутствием прямой зависимости состояния миокарда в бассейне коронарной артерии от проходимости магистральной части данной артерии. Определяющими моментами являются механизм формирования окклюзии и степень развития коллатерального кровотока.

Определение предикторов эффективности реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Реваскуляризация приводила к улучшению клинического состояния обследованных пациентов: снижению ФК ХСН и увеличению толерантности к физической нагрузке. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от выраженности клинического эффекта проведенного вмешательства. В 48% случаев наблюдали выраженную положительную динамику состояния миокарда ЛЖ и клинического статуса пациентов в ближайшее время (в течение 2–3 дней) после реваскуляризации: рост 6-минутного теста на 120% и улучшение функционального состояния

пациентов на 1–2 ФК NYHA. Эти пациенты составили первую группу. В 52% случаев (вторая группа) клиническое улучшение было менее выраженным по величине 6-минутного теста (прирост до 50% от исходных значений), и наблюдалась умеренная динамика функционального класса сердечной недостаточности.

В первую очередь мы определили влияние исходных параметров, характеризующих степень нарушения перфузии ЛЖ в целом и отдельных бассейнах коронарного русла, на изменение функционального состояния пациентов после реваскуляризации, оцениваемое по динамике функционального класса ХСН.

Улучшение функционального состояния пациентов после реваскуляризации было более выражено в тех случаях, когда наблюдалось исходно меньшее нарушение перфузии в бассейне ПМЖВ (рис. 5). Следует обратить внимание, что степень снижения перфузии по передней стенке ЛЖ во второй группе была в два раза больше. Исходное нарушение перфузии 60% и более в бассейне ПМЖВ свидетельствует о распространенном и глубоком поражении миокарда в этой зоне. Аналогичная зависимость определяется и при анализе влияния нарушения перфузии ЛЖ в целом на результат ЧКВ (рис. 6).

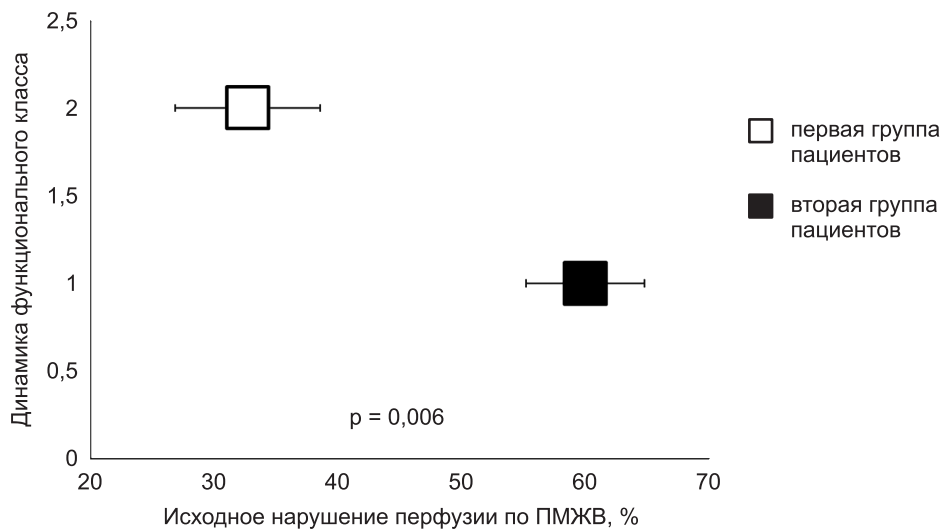


Рис. 5. Динамика функционального статуса пациентов в зависимости от выраженности исходного нарушения перфузии в бассейне ПМЖВ

Динамика перфузии миокарда ЛЖ в целом после реваскуляризации зависела от степени исходного нарушения кровоснабжения миокарда всего ЛЖ, а также в бассейнах ОВ и ПКА (табл. 11).

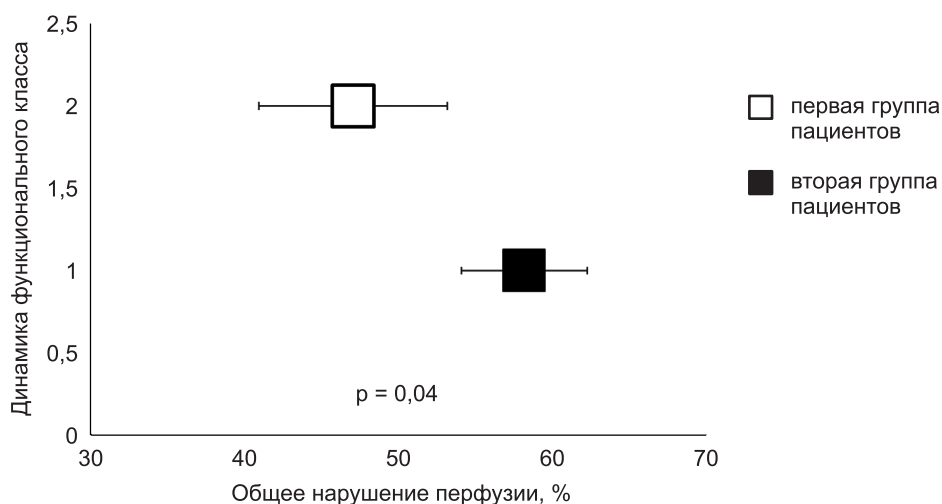


Рис. 6. Динамика функционального статуса пациентов в зависимости от выраженности общего исходного нарушения перфузии ЛЖ

Таблица 11

Динамика перфузии миокарда ЛЖ после ЧКВ в зависимости от исходного нарушения перфузии ЛЖ в целом и бассейнах ОВ и ПКА

Динамика общего нарушения перфузии ЛЖ, %	Уменьшается в среднем на 15,4%	Не меняется	p
Исходное общее нарушение перфузии ЛЖ (баллы) 4DM	$21,8 \pm 1,9$	$31,6 \pm 1,6$	0,0008
Исходное нарушение перфузии в бассейне ОВ (%) QGS	$38,4 \pm 7,0$	$58,4 \pm 4,7$	0,02
Исходное нарушение перфузии в бассейне ПКА (%) QGS	$42,2 \pm 5,8$	$60,9 \pm 4,2$	0,01
Исходное общее нарушение перфузии ЛЖ (%) QGS	$41,2 \pm 4,0$	$58,3 \pm 2,4$	0,0004

Примечание. 4DM и QGS – программы обработки изображения.

Выраженные нарушения кровоснабжения передней стенки ЛЖ в исходном состоянии определяются большей частотой передних Q-инфарктов и тяжестью поражения миокарда в данном бассейне. Распространенное, необратимое поражение миокарда передней стенки ЛЖ может объяснить особую роль исходного нарушения перфузии заднебоковой стенки ЛЖ в динамике глобальной перфузии ЛЖ после ЧКВ. Получена зависимость результата реваскуляризации от выраженности нарушений перфузии верхушки ($p = 0,01$), которые отражают диффузный характер поражения коронарных артерий и наличие диффузного кардиосклероза.

В качестве другого критерия исходного состояния миокарда использовали параметры, характеризующие движение и степень систолического утолщения стенок ЛЖ. Выявлена зависимость динамики функционального статуса пациентов от выраженности нарушения кинетики миокарда (рис. 7 и 8; табл. 12).

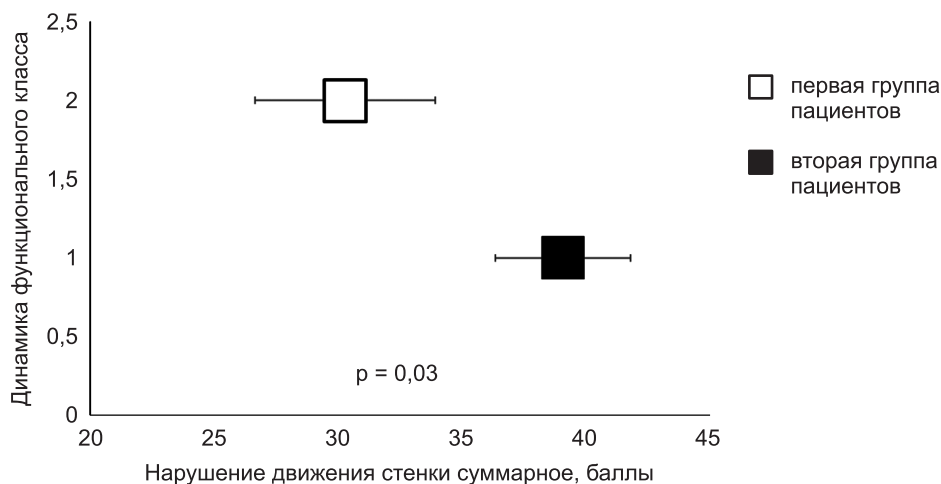


Рис. 7. Динамики функционального статуса пациентов в зависимости от выраженности исходного нарушения движения стенок ЛЖ в баллах

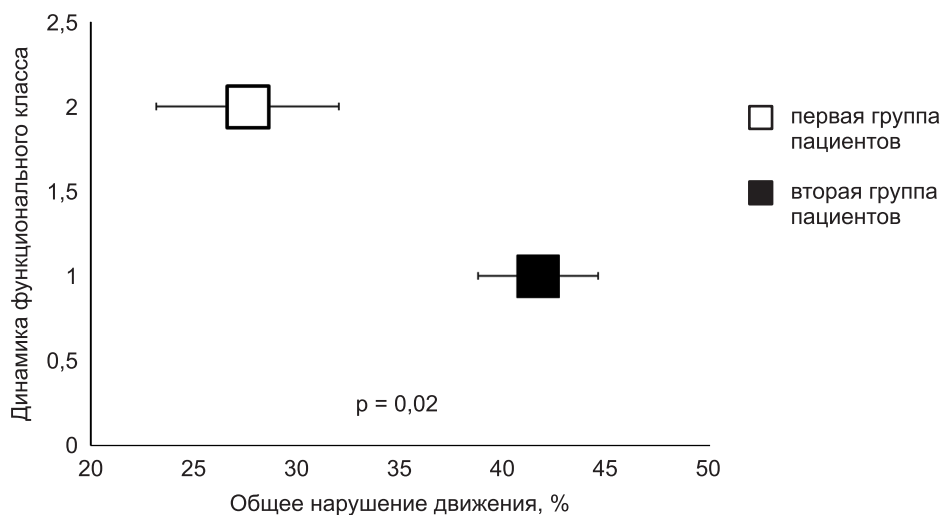


Рис. 8. Динамика функционального статуса пациентов в зависимости от выраженности исходного общего нарушения движения стенок ЛЖ в процентах

Таблица 12

Динамика нагрузочного теста (6 мин) после ЧКВ в зависимости от исходного нарушения кинетики миокарда

Нагрузка (6-мин. тест)	Возрастает более чем на 150 м	Возрастает менее чем на 100 м	
Нарушение движения ЛЖ (баллы)	$24,6 \pm 2,6$	$31,9 \pm 2,2$	$p = 0,02$

На представленных диаграммах можно видеть, что чем меньше было исходное нарушение движения стенок ЛЖ, определяемое с использованием различных программ обработки (4DM и QGS), тем значительно улучшался функциональный статус пациентов после реваскуляризации.

Значимым оказалось влияние исходного нарушения кинетики миокарда и на динамику величины ФИ ЛЖ после реваскуляризации (табл. 13).

Таблица 13

Динамика ФИ ЛЖ в зависимости от исходного нарушения кинетики миокарда

ФИ	Возрастает в среднем на 5%	Не меняется	p
Общее нарушение движения стенки ЛЖ (баллы)	$36,8 \pm 3,2$	$48,9 \pm 6,4$	$p = 0,004$
Общее нарушение систолического утолщения (баллы)	$22,2 \pm 1,8$	$34,0 \pm 7,8$	$p = 0,02$

Известно, что не только количество жизнеспособного миокарда, но и количество рубцовой ткани, а также соотношение количества рубца к количеству живого миокарда является предиктором восстановления функции ЛЖ [Rizzello V. et al., 2003]. Это полностью соответствует полученным нами результатам, поскольку нарушения перфузии миокарда в покое прежде всего свидетельствуют о наличии кардиосклероза, а выраженность этих нарушений – о его распространенности. У пациентов с меньшей динамикой ФК СН очаговый кардиосклероз преобладал в стенке ЛЖ, что проявляется большим нарушением перфузии и движения. Другими словами, у таких пациентов содержание в стенке ЛЖ функционирующего миокарда было меньше. Ишемизированный, но способный к движению миокард является потенциалом к восстановлению функции ЛЖ после реваскуляризации. Непосредственный клинический успех реваскуляризации может зависеть не столько от количества дисфункционального, но жизнеспособного миокарда, влияющего в свою очередь на отдаленный прогноз, сколько от количества ишемизированного, функционирующего миокарда.

Степень исходного нарушения перфузии миокарда ЛЖ и степень нарушения движения его стенок у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью ишемического генеза является ключевым показателем, влияющим на клиническую эффективность коронарной ангиопластики. Чем глубже и больше были распространены нарушения перфузии и движения, тем меньше в результате ЧКВ улучшалось функциональное состояние пациентов. При исходной степени нарушения перфузии миокарда менее 50% выраженность нарушения кинетики сердечной стенки составляет до 40%, и его реваскуляризация в большинстве случаев приводит к значимому улучшению функционального состояния. При этом критической величиной для определения благоприятного прогноза реваскуляризации является 60% и более нарушение перфузии, свидетельствующее о том, что в сердечной мышце очаговый кардиосклероз преобладает над функционирующим миокардом.

Выводы

1. Больные ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA, имеют выраженное ишемическое поражение миокарда в сочетании с распространенным кардиосклерозом стенки левого желудочка. Объем необратимо поврежденного миокарда составляет в среднем около 50% массы левого желудочка сердца. Оклюзии крупных эпикардальных ветвей встречаются в 78% наблюдений. Хронические окклюзии составляют 40% от общего числа поражения коронарного русла. Нарушения внутрисердечной гемодинамики (митральная недостаточность и легочная гипертензия) имеют обратимый характер.
2. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза повышает толерантность к физической нагрузке; показатели теста шести-минутной ходьбы увеличиваются в среднем на 70%. Наблюдается обратное ремоделирование левого желудочка, достоверное уменьшение конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, рост фракции изгнания. Степень ремоделирования левого желудочка и увеличения толерантности к физической нагрузке после реваскуляризации определяются исходной выраженностью ишемического повреждения.
3. Клиническая эффективность эндоваскулярной реваскуляризации характеризуется достижением позитивного результата в ближайшие дни после чрескожного коронарного вмешательства и сохранением достигнутого уровня в среднем в течение $19,5 \pm 2,1$ месяца. Через 6 месяцев после реваскуляризации наблюдается восстановление сократительной способности около 15% миокарда левого желудочка.

4. Реваскуляризация миокарда является ведущим фактором влияния на продолжительность жизни пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, в сравнении с использованием только оптимальной медикаментозной терапии. Определено умеренное влияние исходной величины фракции изгнания левого желудочка на результат лечения и отсутствие влияния возраста пациентов и функционального класса хронической сердечной недостаточности.
5. Улучшение клинического состояния пациентов в результате реваскуляризации позволяет оптимизировать условия выполнения трансплантации сердца. Все пациенты, которым трансплантация сердца выполнялась после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, находились в статусе UNOS 2. Выживаемость после трансплантации сердца составила 95% в течение $62,6 \pm 5,8$ месяца.
6. В качестве основного предиктора эффективности реваскуляризации при ишемической болезни сердца с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка может использоваться определение количества функционирующего миокарда. В случаях преобладания кардиосклероза стенки левого желудочка вероятность получения позитивного эффекта реваскуляризации незначительна. Полнота восстановления коронарного русла не определяет клинический эффект чрескожного коронарного вмешательства при хронической сердечной недостаточности высокого функционального класса.
7. Прогностическим критерием для определения клинической перспективности реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, потенциальных реципиентов сердца, является нарушение перфузии менее 50% и нарушение кинетики менее 40%. При выявлении распространенности кардиосклероза более 50% массы левого желудочка приоритетным методом лечения следует считать трансплантацию сердца.

Практические рекомендации

1. Ведущим фактором, определяющим эффект эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, является объем необратимого повреждения сердечной мышцы.
2. Определение количества необратимо поврежденного миокарда позволяет прогнозировать эффект реваскуляризации при ишемической болезни сердца, осложненной выраженной систолической дисфункцией левого желудочка.

3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ, может использоваться для прогнозирования эффекта реваскуляризации миокарда у больных ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности.
4. Развитие коллатерального кровообращения в миокарде пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза позволяет получить позитивный эффект эндоваскулярной реваскуляризации при неполном анатомическом восстановлении коронарного русла.
5. Проявление клинического эффекта реваскуляризации в ближайшее время после выполнения чрескожного коронарного вмешательства позволяет определять тактику лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, потенциальных реципиентов сердца.
6. При решении вопроса о выборе тактики лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, потенциальных реципиентов сердца, следует использовать возможности реваскуляризации при нарушении перфузии миокарда левого желудочка менее 50% и нарушении его кинетики менее 40%. В случаях преобладания кардиосклероза над функционирующим миокардом в левом желудочке приоритетным методом лечения следует считать трансплантацию сердца.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Честухин В.В., МIRONKОВ Б.Л., Рядовой И.Г., Показилов А.А., МIRONKОВ А.Б. Сравнение эффективности чрескожных коронарных вмешательств и оптимальной медикаментозной терапии в лечении стабильной формы коронарной болезни сердца. Взгляд интервенционного кардиолога на проблему и результаты исследования COURAGE // *Сердце*. – 2007. – Т. 6. – № 5. – С. 265–268.
2. МIRONKОВ А.Б., Показилов А.А., Рядовой И.Г., Остроумов Е.Н., Честухин В.В. Коронарная ангиопластика у потенциальных реципиентов донорского сердца // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2007. – Т. 1. – № 3. – С. 66–75.
3. Честухин В.В., Казаков Э.Н., Тюняева И.Ю., МIRONKОВ А.Б., Показилов А.А., Рядовой И.Г., Кормер А.Я., МIRONKОВ Б.Л. Болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца: возможности диагностики и лечения // *Материалы 4-го Всероссийского съезда трансплантологов* (Россия, Москва, 9–10 ноября 2008 г.). – С. 30.
4. Рядовой И.Г., Честухин В.В., МIRONKОВ А.Б., МIRONKОВ Б.Л., Томилина Н.А., Ким И.Г. Функция почечного трансплантата в ближайший период после коронарной ангиопластики // *Материалы 4-го Всероссийского съезда трансплантологов* (Россия, Москва, 9–10 ноября 2008 г.). – С. 146.

5. Честухин В.В., МIRONKOV Б.Л., МIRONKOV А.Б., Рядовой И.Г., Покатилов А.А. Отдаленные результаты стентирования ствола левой коронарной артерии // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2008. – № 14. – С. 95.
6. Шумаков В.И., Честухин В.В., МIRONKOV А.Б., МIRONKOV Б.Л., Томилина Н.А. Коронарная ангиопластика в лечении ишемической болезни сердца у больных после трансплантации почки // *Материалы III Российского съезда интервенционных кардиоангиологов* (Россия, Москва, 24–26 марта 2008 г.). – С. 96.
7. Шумаков В.И., Честухин В.В., МIRONKOV А.Б., МIRONKOV Б.Л., Томилина Н.А., Ким И.Г., Рядовой И.Г. Коронарная ангиопластика в лечении ишемической болезни сердца у больных после трансплантации почки // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2008. – № 14. – С. 105–105а.
8. Честухин В.В., МIRONKOV Б.Л., Покатилов А.А., МIRONKOV А.Б., Рядовой И.Г. Значимость факторов, влияющих на оптимизацию стентирования ствола левой коронарной артерии // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2008. – № 16. – С. 11–18.
9. Честухин В.В., Остроумов Е.Н., Рядовой И.Г., Покатилов А.А., Пархоменко М.В., МIRONKOV А.Б. Результаты коронарной ангиопластики у больных ИКМП, потенциальных кандидатов на трансплантацию сердца // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2008. – № 14. – С. 94–95.
10. Честухин В.В., МIRONKOV Б.Л., Тюняева И.Ю., Рядовой И.Г., МIRONKOV А.Б., Цветков Р.С. Роль интервенционной кардиоангиологии в диагностике и лечении болезни коронарных артерий трансплантированного сердца // Тезисы ежегодной научно-практической конференции Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов «Теория и практика современной интервенционной кардиоангиологии», Москва, 11–13 ноября 2009 г. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2009. – № 19. – С. 74.
11. Мовсесянц М.Ю., Покатилов А.А., Прямиков А.Д., Калашиников С.В., МIRONKOV А.Б. Измерение фракционного резерва кровотока при поражении коронарных артерий // *Сердце*. – 2010. – Т. 9. – № 3 (53). – С. 145–149.
12. Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Сенченко О.Р., МIRONKOV А.Б. Радионуклидные методы в кардиологической клинике // *Сердце*. – 2010. – Т. 9. – № 3 (53). – С. 190–195.
13. Рядовой И.Г., Томилина Н.А., Честухин В.В., Ким И.Г., МIRONKOV А.Б. К вопросу о безопасности использования рентгеноконтрастных веществ при проведении коронарной ангиопластики у реципиентов почечного трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – № 2. – С. 43–47.
14. Felix Blyakhman, Aleksey Mironkov, Eugene Ostroumov, Vasily Chestukhin. Why isn't the Normal Left Ventricle a Homogeneous Muscular Sphere? // *19th Interna-*

- tional Conference the Cardiovascular System Dynamics Society. 23–26 September 2010. – P. 98.*
15. Честухин В.В., Миронков А.Б., Томилина Н.А., Ким И.Г., Рядовой И.Г. Факторы, усложняющие проведение эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у реципиентов почечного трансплантата // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* – 2011. – № 24. – С. 126–127.
 16. Рядовой И.Г., Миронков А.Б., Миронков Б.Л., Бабаян Г.Р., Гонтуар М.Г., Честухин В.В. Проблемы эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у реципиентов почечного трансплантата // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* – 2011. – № 27–28. – С. 35–39.
 17. Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Честухин В.В., Захаревич В.М., Сенченко О.Р., Миронков А.Б. и др. Комментарий к результатам исследования STICH // *Сердечная недостаточность.* – 2011. – Т. 12. – № 4 (66). – С. 232–237.
 18. Мовсесянц М.Ю., Миронков А.Б., Цветков Р.С., Мальцев А.В., Калашиников С.В., Киселев Д.Г., Абугов С.А. Синдром Велленса – значимость в повседневной клинической практике // *Российский медицинский журнал.* – 2012. – № 3. – С. 54–55.
 19. Мовсесянц М.Ю., Киселев Д.Г., Миронков А.Б., Мальцев А.В., Калашиников С.В., Зайцева С.В., Абугов С.А. Профилактика и лечение обструкции микрососудов при выполнении чрескожного коронарного вмешательства // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2012. – № 3. – Т. 5. – С. 30–38.
 20. Рядовой И.Г., Честухин В.В., Томилина Н.А., Ким И.Г., Гонтуар М.Г., Миронков А.Б. Оценка эффективности эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у реципиентов почечного трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2012. – Т. 14. – № 2. – С. 25–31.
 21. Рядовой И.Г., Честухин В.В., Миронков А.Б., Тутубалин В.Н. Влияние рентгеноконтрастного вещества на функцию почечного трансплантата при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2012. – Т. 14. – № 4. – С. 52–58.
 22. Честухин В.В., Миронков А.Б., Тюняева И.Ю., Рядовой И.Г., Захаревич В.М., Миронков Б.Л. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка сердечного трансплантата при развитии его васкулопатии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2013. – Т. 14. – № 1. – С. 6–11.
 23. Честухин В.В., Миронков А.Б., Бляхман Ф.А., Остроумов Е.Н., Колчанова С.Г., Шкляр Т.Ф. и др. Влияние полноты реваскуляризации сердца на функциональное состояние миокарда при ишемической кардиомиопатии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2013. – Т. 14. – № 4. – С. 55–63.
 24. Миронков А.Б. Реваскуляризация миокарда в лечении пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка: состояние проблемы // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2013. – Т. 14. – № 2. – С. 156–163.
 25. Миронков Б.Л., Честухин В.В., Тюняева И.Ю., Рядовой И.Г., Остроумов Е.Н., Шевченко А.О., Миронков А.Б., Кормер А.Я. Клиническая эффективность

- реваскуляризации миокарда при васкулопатии сердечного трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 5–10.
26. Миронков А.Б., Честухин В.В., Бляхман Ф.А., Шкляр Т.Ф., Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Саховский С.А., Азоев Э.Т., Миронков Б.Л. Оценка перфузии миокарда в прогнозировании эффекта коронарной ангиопластики у пациентов с застойной сердечной недостаточностью ишемического генеза // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. 17. – № 1. – С. 23–28.
27. Честухин В.В., Миронков Б.Л., Миронков А.Б., Рядовой И.Г., Иноземцев А.С., Саховский С.А., Азоев Э.Т. Двухэтапное лечение осложненных форм хронических окклюзий коронарных артерий // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2015. – Т. 9. – № 2-1. – С. 53–59.
28. Миронков Б.Л., Саховский С.А., Рядовой И.Г., Миронков А.Б. Влияние эндоваскулярной реваскуляризации миокарда на продолжительность и качество жизни пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 67.
29. Миронков А.Б., Честухин В.В., Бляхман Ф.А., Шкляр Т.Ф., Остроумов Е.Н., Саховский С.А., Миронков Б.Л. Оценка потенциала миокарда к повышению функционального резерва в результате реваскуляризации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2016. – № 3. – С. 126–127.
30. Миронков А.Б., Саховский С.А., Остроумов Е.Н., Честухин В.В., Миронков Б.Л. Отдаленные результаты выполнения коронарной ангиопластики у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной застойной сердечной недостаточностью // *Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. – 2016. – Т. 17. – № 6. – С. 262.
31. Миронков А.Б., Саховский С.А., Остроумов Е.Н., Миронков Б.Л. Прогнозирование эффективности чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // *Конгресс «Сердечная недостаточность 2016»*. Москва 09.12.2016–10.12.2016. – С. 178.
32. Миронков А.Б., Саховский С.А., Рядовой И.Г., Миронков Б.Л. Эффективность эндоваскулярной реваскуляризации миокарда как «моста» к трансплантации сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 66–71.
33. Миронков А.Б., Честухин В.В., Бляхман Ф.А., Шкляр Т.Ф., Остроумов Е.Н., Саховский С.А., Миронков Б.Л. Прогнозирование клинического эффекта реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 46–54.

34. Готье С.В., МIRONKОВ А.Б., Саховский С.А. Состояние проблемы реваскуляризации миокарда у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 103–111.
35. МIRONKОВ А.Б., Гендлин Г.Е., Резник Е.В., Никитин И.Г., Саховский С.А., МIRONKОВ Б.Л., Готье С.В. Результаты реваскуляризации миокарда больных с тяжелой ХСН ишемической этиологии // *Сердечная недостаточность*. – 2017. – № 3. – С. 163–171.

Патенты

1. Патент № 2456934. Российская Федерация. А. В. МПК51 А61В 17/00. Способ коррекции окклюзии коронарной артерии. Честухин В.В., МIRONKОВ Б.Л., МIRONKОВ А.Б., Рядовой И.Г., Ванюков А.Е., Иноземцев А.С., Бабаян Г.Р. Заявитель и патентообладатель Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Опубл. 27.11.2012. Бюл. № 21.
2. Патент № 2622615. Российская Федерация. А. В. МПК51 А61В 6/00. Способ оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. Хубутя А.Ш., Честухин В.В., МIRONKОВ А.Б., МIRONKОВ Б.Л., Пархоменко М.В., Гончаров С.П. Заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». Опубл. 16.06.2017. Бюл. № 17.

Список сокращений

АКШ	–	аортокоронарное шунтирование
БАП	–	баллонная ангиопластика
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ДКМП	–	дилатационная кардиомиопатия
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИКМП	–	ишемическая кардиомиопатия
КГ	–	коронарография
КДД	–	конечное диастолическое давление
КДО	–	конечный диастолический объем
КСО	–	конечный систолический объем
ЛА	–	легочная артерия
ЛЖ	–	левый желудочек сердца
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
ОВ	–	огибающая ветвь
ОТТС	–	ортотопическая трансплантация сердца
ОФЭКТ	–	однофотонная эмиссионная компьютерная томосцинтиграфия

ПКА	– правая коронарная артерия
ПМЖВ	– передняя межжелудочковая ветвь
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
СН	– сердечная недостаточность
ТС	– трансплантация сердца
ФИ	– фракция изгнания
ФК	– функциональный класс
ХОКА	– хроническая окклюзия коронарной артерии
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ССС	– Канадское кардиологическое общество
НУНА	– Нью-Йоркская ассоциация сердца

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

БИОМАРКЕРЫ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Курабекова Р.М., Цирульников О.М., Шевченко О.П.

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

В настоящее время трансплантация печени является единственным эффективным методом лечения детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы [С.В. Готье, 2009; A. Fukuda et al., 2014; R.F. Meirelles Junior et al., 2015]. В трансплантологии накоплен значительный клинический опыт, который позволил достичь хороших показателей выживаемости реципиента [С.В. Готье и др., 2010; R. Adam et al., 2012; E.C. Cunningham et al., 2013; X.Q. Liu et al., 2013]. Дальнейшее улучшение клинических результатов связано с решением основных проблем трансплантологии: предупреждение отторжения и осложнений, приводящих к дисфункции трансплантата, а также оптимизация иммуносупрессивной терапии.

В ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (ФНЦТИО) за последние 7 лет проведено более 400 родственных трансплантаций печени детям раннего возраста, средняя годовичная выживаемость которых составила 86% [С.В. Готье и др., 2014]. Высокая эффективность лечения достигнута благодаря совершенствованию хирургических методик, современным стандартам иммуносупрессии и протоколам подготовки и послеоперационного ведения реципиентов [С.В. Готье и др., 2016; C.C. Jadlowiec et al., 2016; A. Putignano et al., 2016; H.J. Verkade et al., 2016].

После трансплантации печени наблюдается значительно меньшая частота отторжения, чем при трансплантации других солидных органов. Наилучшие показатели выживаемости реципиента и трансплантата достигаются при трансплантации печени детям раннего возраста от живого родственного донора, что обусловлено особенностями развития иммунного ответа в раннем возрасте, возможностью обеспечения большей

тканевой совместимости и меньшим временем ишемии трансплантата [A. Baroja-Mazo et al., 2016; S. Heidt et al., 2012; C.X. Zhang et al., 2015]. Печень является иммунопривилегированным органом, что связано с особенностями ее структуры, системы кровоснабжения и клеточного состава [A.K. Horst et al., 2016; S.L. Wu et al., 2013]. Портальная венозная кровь содержит большое количество различных антигенов и токсинов, к которым вырабатывается устойчивость с помощью большого набора клеток с антигенпрезентирующей функцией.

В регуляции иммунного гомеостаза при трансплантации печени принимает участие большое количество различных факторов. Важное значение могут иметь цитокины и факторы роста, продуцируемые как клетками иммунной системы, так и других тканей [M.C. Londono et al., 2012, G. Germani et al., 2015; K.A. Newell et al., 2015], влияние которых на функцию трансплантата у детей практически не изучено или изучено недостаточно.

В последние десятилетия развитие высокотехнологичных лабораторных методов открыло новые возможности для исследования молекулярных механизмов различных процессов на основе определения биомаркеров, молекул, позволяющих детектировать биохимические изменения, связанные с патологическими процессами. Актуальным направлением в трансплантологии являются исследования патогенеза взаимоотношений «трансплантат–реципиент» с помощью биомаркеров, которые могут служить основой для развития неинвазивных методов оценки состояния трансплантата и подходов к персонификации терапии реципиентов.

Цель исследования

Определить закономерности регуляции взаимоотношений «трансплантат–реципиент» при трансплантации печени детям раннего возраста и разработать подходы к диагностике посттрансплантационных осложнений, оптимизации терапии, основанные на анализе биомаркеров регуляции иммунного гомеостаза.

Задачи исследования

1. Определить содержание трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) в крови детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, проанализировать его связь с демографическими, клиническими и лабораторными параметрами, а также степенью тяжести фиброза печени.
2. Провести анализ динамики содержания TGF- β 1 у детей после трансплантации печени и оценить связь уровня TGF- β 1 с частотой

- развития дисфункции трансплантата, концентрацией и дозой иммуносупрессанта такролимуса.
3. Определить содержание CD34/CD45 позитивных клеток (CD34/CD45+кл) в крови детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы и оценить его связь с демографическими и лабораторными показателями (общий анализ крови, параметры, отражающие функцию печени и активность воспаления).
 4. Провести анализ динамики содержания CD34/CD45+кл у детей после трансплантации печени, оценить факт мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и связь числа клеток с функцией трансплантата.
 5. Определить содержание растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) в крови детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы и проанализировать связь уровня sCD40L с этиологией заболевания, показателями биохимического и общего анализа крови и параметрами системы гемостаза.
 6. Оценить динамику содержания sCD40L у детей после трансплантации печени и связь уровня sCD40L с развитием осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.
 7. Определить содержание гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в крови детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы и проанализировать его связь с антропометрическими характеристиками и тяжестью заболевания.
 8. Провести анализ динамики содержания ГР и ИФР-1 у детей после трансплантации печени и оценить связь уровней биомаркеров с нормализацией роста и веса реципиентов.

Научная новизна исследования

Впервые выявлена связь уровня TGF- β 1 в крови с выраженностью фиброза печени у детей с печеночной недостаточностью, что может иметь значение для понимания механизмов развития фиброза и его регуляции, а также открыть перспективы для разработки путей влияния на течение этого процесса.

Впервые показано, что величина уровня TGF- β 1 в крови детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы связана с функцией пересаженной печени: у пациентов с исходно низкой концентрацией TGF- β 1 выше риск развития дисфункции трансплантата.

Новыми являются данные о связи уровня TGF- β 1 в крови после трансплантации печени с величиной дозы такролимуса, требуемой для достижения целевой концентрации иммуносупрессанта в крови пациента.

Впервые выявлена связь числа CD34/CD45+кл в крови детей с гепатобилиарными заболеваниями с синтетической функцией печени, степенью

воспаления и числом эритроцитов крови. Показано, что родственная трансплантация печени детям не вызывает мобилизацию CD34/CD45+кл в кровоток. Обнаружен факт связи числа циркулирующих CD34/CD45+кл с клиническими результатами трансплантации: у детей – реципиентов печени с исходно низким числом CD34/CD45+кл в крови чаще развивается дисфункция трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Впервые показано, что исходно высокий уровень sCD40L в крови детей ассоциирован с большей частотой развития посттрансплантационных осложнений, приводящих к дисфункции трансплантата, а развитие отторжения сопровождается повышением уровня биомаркера в крови, что указывает на роль системы костимуляции лимфоцита в патогенезе развития дисфункции пересаженного органа.

На основе исследования содержания в крови ГР и ИФР-1 обоснованы механизмы отставания детей с печеночной недостаточностью от возрастных референтных антропометрических показателей и доказана связь биомаркеров регуляции роста с улучшением антропометрических данных после трансплантации печени.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования содержания в крови TGF-β1 могут быть использованы на этапе дотрансплантационного обследования детей – реципиентов печени для выявления пациентов с повышенным риском развития дисфункции трансплантата.

Обнаруженная связь содержания в крови TGF-β1 с тяжестью фиброза печени у детей с печеночной недостаточностью может открыть перспективы для разработки путей влияния на течение этого процесса.

Данные о зависимости между уровнем в плазме крови TGF-β1 после трансплантации и величиной дозы иммуносупрессанта такролимуса, назначаемой через год после трансплантации детям – реципиентам печени для достижения его целевой концентрации, могут использоваться в качестве дополнительного показателя для определения индивидуального режима иммуносупрессии.

Связь уровней биомаркеров регуляции роста с улучшением антропометрических данных после трансплантации печени может иметь практическое значение в качестве объективного индикатора восстановления роста и веса.

Результаты исследования используются в педиатрическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, гепатологическом отделении ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, в научно-исследовательской практике лаборатории физиологии и патологии стволовых клеток Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей раннего возраста, страдающих печеночной недостаточностью в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, имеет место изменение концентрации в крови ряда биомаркеров, участвующих в регуляции иммунного гомеостаза: пониженное содержание TGF- β 1, sCD40L и ИФР-1 и повышенное – гормона роста.
2. Величина концентрации TGF- β 1, sCD40L и число CD34/CD45+клеток в крови до трансплантации связаны с частотой развития посттрансплантационных осложнений, сопровождающихся дисфункцией трансплантата, и могут являться объективными критериями для стратификации пациентов в отношении риска их развития.
3. Трансплантация печени сопровождается изменением концентрации биомаркеров в крови реципиентов, направленным в сторону нормализации: повышением уровней TGF- β 1, sCD40L и ИФР-1 и понижением – гормона роста, что отражает восстановление нарушенных функций благодаря функционированию трансплантата.
4. Величина концентрации TGF- β 1, определяемой в крови детей-реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде, может служить индикатором индивидуальной потребности в дозе такролимуса, требуемой для достижения целевой концентрации препарата в крови в более поздние сроки после трансплантации.
5. Трансплантация печени детям с циррозом в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы сопровождается нормализацией соотношений компонентов гормональной системы гормон роста – ИФР-1 и приводит к улучшению антропометрических показателей пациентов.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы были использованы метод иммуноферментного анализа, метод цитофлуориметрического анализа, методы биохимического анализа, метод морфологического анализа и методы статистической обработки полученных данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в педиатрическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, гепатологическом отделении ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, в научно-исследовательской практике лаборатории физиологии и патологии стволовых клеток Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликованы 53 научные работы, из них 16 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, и зарубежных журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, получены три патента РФ на изобретения, 2 свидетельства РФ о государственной регистрации баз данных.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 249 пациентов, из них 186 детей с терминальной стадией печеночной недостаточности, развившейся в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы в возрасте от 3 до 73 месяцев (медиана – 8), из них 84 мальчика. Этиология заболеваний: атрезия желчевыводящих путей (АЖВП, $n = 102$), гипоплазия желчевыводящих путей (ГЖВП, $n = 14$), болезнь Байлера ($n = 20$), синдром Алажилля ($n = 15$), синдром Кароли ($n = 9$) и другие ($n = 26$), в число которых вошли по 1–4 случая таких заболеваний, как криптогенный цирроз, фульминантный гепатит, синдромы Криглера–Наяра и Бадда–Киари, дефицит α -1 антитрипсина, гепатобластома.

Группой сравнения служили 25 практически здоровых детей без патологии печени в возрасте 10 ± 6 месяцев (из них 11 мальчиков), проходивших плановое диспансерное обследование после лечения по поводу перенесенного дисбактериоза кишечника, без других заболеваний.

Обследовано также 38 взрослых родственных доноров фрагмента печени в возрасте 37 ± 19 лет (16 мужчин).

Обследование и лечение детей и родственных доноров доли печени проводилось в хирургическом отделении № 2 (заведующий – к. м. н. А.Р. Монахов) и педиатрическом отделении НМИЦ ТИО (заведующая – О.В. Силина). Обследование пациентов включало сбор анамнеза, полное

физикальное и лабораторное обследование по протоколу, принятому в учреждении. Анализы выполняли в клинико-диагностической лаборатории НМИЦ ТИО (заведующая – к. м. н. Н.П. Шмерко).

Всем реципиентам выполнялась гепатэктомия с сохранением нижней полой вены и затем ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора. Трансплантации печени выполнялись в период с 2008-го по 2015 год.

Фрагмент печени от донора, совместимого по системе АВ0, был трансплантирован 157 пациентам, а 29 пациентам – от донора, не совместимого по АВ0: 9 пациентам с группой 0(I) была проведена трансплантация от доноров с группой А(II), 11 пациентам с группой 0(I) – от доноров с группой В(III), 3 пациентам с группой А(II) – от доноров с группой В(III), 3 пациентам с группой А(II) – от доноров с группой АВ(IV), 3 пациентам с группой В(III) – от доноров с группой АВ(IV). У 10 детей до и/или после трансплантации печени обнаруживались антигрупповые антитела в титре более 1/8, им проводились сеансы плазмафереза; трое получали препарат химерных моноклональных мышиных антител к трансмембранному антигену CD20 (ритуксимаб).

Взрослым родственным донорам печени выполнялась операция левосторонней латеральной секторэктомии печени.

Материалом для исследования концентрации биомаркеров служила венозная кровь, взятая утром натощак между 8 и 10 часами, до трансплантации печени (за 3 ± 2 дня), через месяц (27 ± 19 дней), а также спустя год после трансплантации при амбулаторном наблюдении (324 ± 207 дней). Кровь собиралась в одноразовые пробирки (BD Vacutainer, Becton Dickinson, США) с добавлением ЭДТА или цитрата натрия в качестве антикоагулянта и центрифугировалась в течение 10 минут при 2500 оборотах при комнатной температуре. Полученная плазма была отделена от клеточного осадка и незамедлительно заморожена. Образцы плазмы хранились при температуре -50°C до проведения лабораторного анализа.

Содержание биомаркеров определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специфических наборов реагентов. Измерение оптической плотности в лунках микропланшетов проводили с помощью автоматического микропланшетного спектрофотометра Zenyth 340r (Biochrom Anthos, Великобритания).

Количество CD34/CD45+клеток определяли в образцах венозной крови методом проточной цитофлуориметрии с использованием специфических наборов реагентов (Stemkit™ Reagent; Beckman Coulter, США) с помощью автоматических анализаторов (Cytomics FC 500, Beckman Coulter, США; FACS CantoII, BD, США). Измерение проводили на кафедре клинической лабораторной диагностики (заведующий – д. м. н., проф. В.В. Долгов) ГОУ ДПО «Российская медицинская академия постдипломного образования».

Концентрацию такролимуса измеряли в цельной венозной крови, которую брали в пробирку с ЭДТА через 12 часов после приема препарата, методом иммуноферментного анализа с использованием специфических наборов реагентов («PRO-Trac II Tacrolimus ELISA», DiaSorin, США) на автоматическом анализаторе. Работа по определению гаплотипов и концентрации такролимуса выполнена в лаборатории иммунологического мониторинга НМИЦ ТИО (заведующая – к. м. н. О.Е. Гичкун).

Морфологическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении НМИЦ ТИО (заведующая – к. м. н. Н.П. Можейко) и включало гистологическое исследование и макроскопическое описание образцов удаленной печени детей. Стадию фиброза печени определяли по критериям шкалы METAVIR: F0 – фиброз отсутствует, F1 – звездчатое расширение портальных трактов без образования септ, F2 – расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами, F3 – многочисленные портоцентральные септы без цирроза, F4 – цирроз.

Сбор лабораторных и клинических данных проводили с помощью лабораторной информационной системы (ЛИС) (ЛИС «Ариадна» Биохиммак, Москва, РФ), специально адаптированной совместно с разработчиками для целей научной лаборатории.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью MS Office Excel (MS, США) и статистических программ SPSS Statistics 20 (IBM, США) и «Statistica 7.0» (StatSoft, Inc., США). Анализ проводили методами параметрической или непараметрической статистики в зависимости от типа распределения выборки. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла менее 0,05. Оценку прогностического значения тестов проводили с помощью ROC-анализа, вычисляли чувствительность и специфичность тестов, а также пороговые значения и относительный риск (RR).

Результаты исследования

Связь уровня TGF- β 1 в крови с состоянием и функцией печени

TGF- β 1 – плейотропный цитокин с иммуносупрессивным и про-фиброгенным действием, клиническое значение которого при трансплантации печени детям является неоднозначным и требует дальнейшего исследования.

В настоящем разделе представлены результаты исследования связи уровня TGF- β 1 в крови детей – реципиентов печени с клиническими и лабораторными параметрами, отражающими состояние и патогенетически связанными с функцией трансплантата.

Анализ связи уровня TGF- β 1 с клиническими и лабораторными параметрами проводили у 135 детей с заболеваниями печени, из них

61 мальчик. Обследовано также 15 практически здоровых детей (7 мальчиков) и 15 доноров печени (6 мужчин).

Уровень TGF- β 1 в плазме детей составлял $6,3 \pm 5,0$ нг/мл и был значительно ниже ($p = 0,001$), чем у здоровых детей ($22,2 \pm 4,9$ нг/мл) того же возраста (рис. 1).

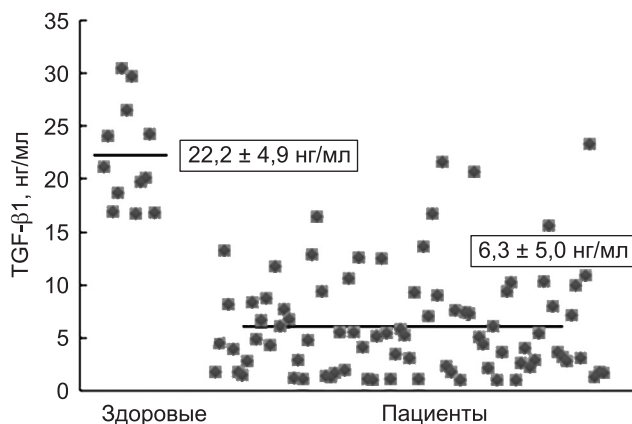


Рис. 1. Уровень TGF- β 1 в плазме крови здоровых детей и детей с печеночной недостаточностью

Сравнение уровней TGF- β 1 в крови детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы и здоровых детей того же возраста позволяет сделать вывод о связи низкого уровня TGF- β 1 в крови пациентов с заболеванием печени.

Содержание TGF- β 1 в плазме крови здоровых детей было достоверно выше, чем у здоровых взрослых: $8,1 \pm 7,6$ нг/мл ($p = 0,001$), что свидетельствует о связи уровня цитокина в крови с возрастом.

Уровень TGF- β 1 в крови пациентов не коррелировал с полом и индексом PELD (Pediatric End-stage Liver Disease, терминальная стадия болезни печени у детей), с рутинными лабораторными параметрами, такими как содержание в крови общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина, гемоглобина, активности щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, ГГТ, количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и процент лимфоцитов.

В то же время была обнаружена достоверная связь с диагнозом ($r_s = 0,23$, $p = 0,04$). Содержание биомаркера в крови детей с АЖВП ($5,1 \pm 3,6$ нг/мл), ГЖВП ($7,1 \pm 8,6$ нг/мл), синдромом Алажилля ($7,5 \pm 4,9$ нг/мл), болезнью Байлера ($10,4 \pm 4,6$ нг/мл) и другими заболеваниями ($6,5 \pm 5,6$ нг/мл) было достоверно ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,01$ во всех случаях), тогда как у детей с синдромом Кароли его уровень хоть и имел

тенденцию к снижению ($14,9 \pm 6,0$ нг/мл), но статистически не отличался от такового у здоровых детей ($p = 0,11$) (рис. 2).

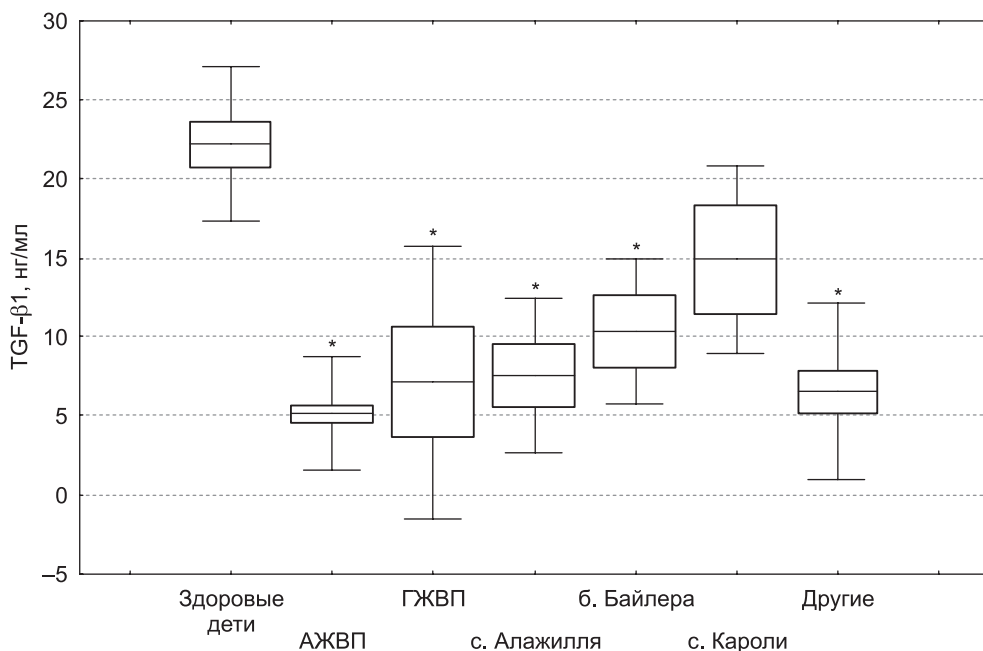


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня TGF-β1 в плазме крови пациентов с заболеваниями печени различной этиологии (* – $p < 0,05$ в сравнении с уровнем у здоровых детей)

У пациентов с АЖВП наблюдался самый низкий уровень цитокина; при ГЖВП, синдроме Алажилля и других заболеваниях его уровень статистически не отличался от такового при АЖВП ($p = 0,29$, $p = 0,14$, $p = 0,24$ соответственно). При болезни Байлера и синдроме Кароли уровень TGF-β1 был достоверно выше, чем при АЖВП ($p = 0,01$, $p = 0,001$ соответственно).

Связь уровня TGF-β1 с тяжестью фиброза печени была исследована у 73 пациентов. Морфологическое исследование удаленной печени показало, что у 6 из 73 пациентов (8%) был обнаружен фиброз печени первой степени – F1; у 12 (16%) – F2; у 10 (14%) – F3 и у 45 (62%) – F4 (рис. 3).

Степень фиброза слабо коррелировала с диагнозом ($r_s = 0,39$, $p = 0,003$): у пациентов с АЖВП чаще обнаруживался фиброз 4-й степени (цирроз). У пациентов практически со всеми диагнозами встречался фиброз всех 4 степеней тяжести.

Уровень TGF-β1 в плазме крови коррелировал со степенью тяжести фиброза печени ($r_s = 0,33$, $p = 0,01$): его концентрация у пациентов с мини-

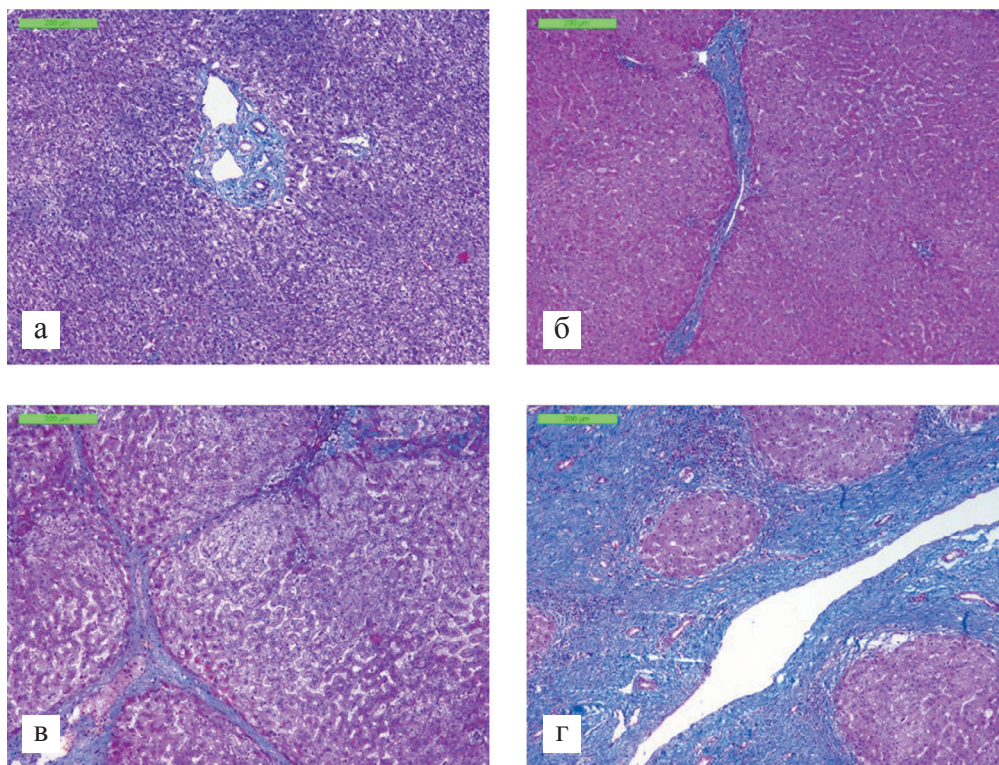


Рис. 3. Образцы гистологического исследования удаленной печени с фиброзом различной степени тяжести: а – F1; б – F2; в – F3; г – F4 (окраска трихромом по Массону, $\times 10$)

мальной степени фиброза (F1) составляла $3,1 \pm 1,7$ нг/мл и была достоверно ниже, чем у пациентов с F2 и F3 – $10,9 \pm 6,5$ и $8,7 \pm 5,2$ нг/мл соответственно ($p = 0,02$ и $p = 0,04$ соответственно). У пациентов с циррозом печени (F4) уровень TGF- $\beta 1$ ($5,2 \pm 4,7$ нг/мл) не отличался от такового у детей с F1 ($p = 0,33$) (рис. 4).

Результат исследования показывает, что уровень исследуемого биомаркера в плазме крови пациентов с F1 и F4, когда фиброгенеза почти еще или уже нет, ниже такового при F2 и F3, когда процесс – в активной фазе. Допустимо предположить, что увеличение уровня TGF- $\beta 1$ в крови отражает процесс активного фиброгенеза в печени.

Уровень TGF- $\beta 1$ у детей после трансплантации печени через месяц составил $11,5 \pm 10,8$ нг/мл и был достоверно выше ($p = 0,02$), чем до операции. Спустя год после трансплантации содержание TGF- $\beta 1$ у реципиентов составило $9,9 \pm 7,2$ нг/мл и достоверно отличалось ($p = 0,002$) от уровня до трансплантации (рис. 5).

Уровень цитокина через год после трансплантации печени не отличался от такового через месяц ($p = 0,20$), хотя наблюдалась тенденция к

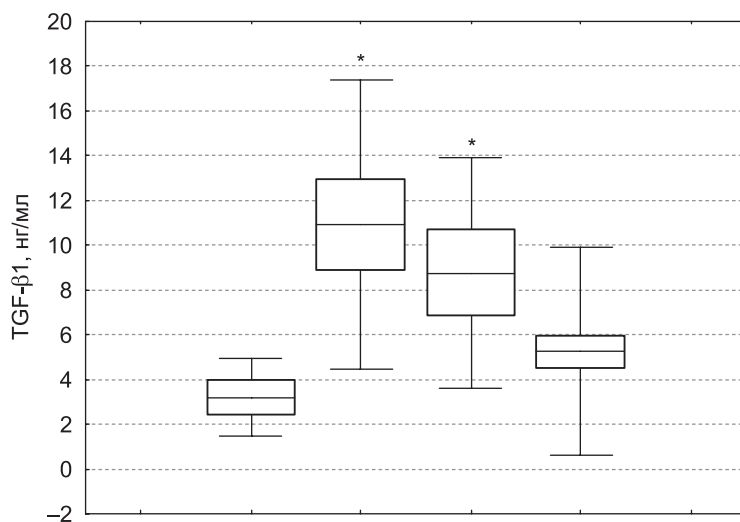


Рис. 4. Уровень TGF-β1 в плазме крови пациентов с фиброзом печени различной степени тяжести (* – $p < 0,05$ в сравнении с уровнем при F1)

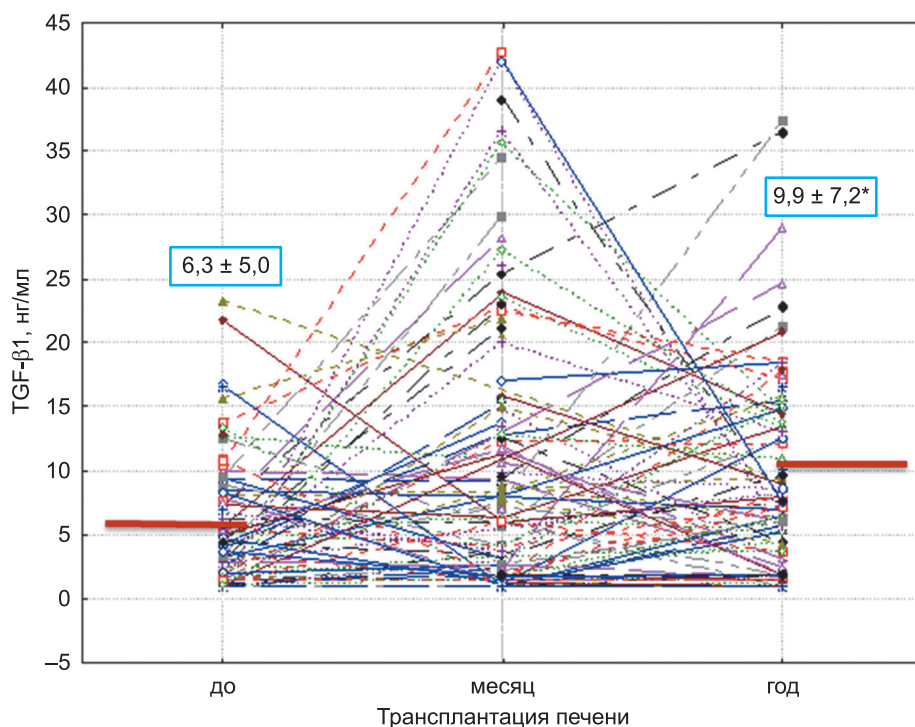


Рис. 5. Динамика уровня TGF-β1 после трансплантации печени детям

некоторому снижению содержания биомаркера в крови. Уровень TGF- β 1 в плазме крови большинства детей – реципиентов печени через год после трансплантации не достигает уровня здоровых детей. Возможно, что более низкий уровень цитокина в плазме крови реципиентов может быть связан с рядом факторов, в том числе с эффектом иммуносупрессивной терапии.

Связь уровня TGF- β 1 с дисфункцией трансплантата. В послеоперационном периоде у 17 реципиентов развилась дисфункция трансплантата, которая диагностировалась на основании клинических показателей и лабораторных тестов (рост активности печеночных ферментов).

Уровень TGF- β 1 до трансплантации, но не после нее, достоверно коррелировал с развитием дисфункции трансплантата ($r = 0,26$, $p < 0,05$). У тех реципиентов, у которых развилась дисфункция трансплантата, уровень цитокина до операции составлял $2,5 \pm 1,9$ нг/мл и был достоверно ниже, чем у остальных реципиентов – $6,5 \pm 5,8$ нг/мл ($p = 0,047$) (рис. 6).

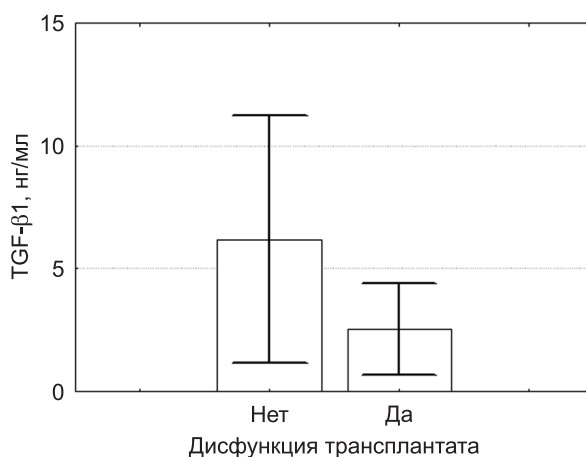


Рис. 6. Уровень TGF- β 1 до трансплантации печени у пациентов с дисфункцией трансплантата и без таковой (* – $p = 0,047$)

Полученные данные позволяют полагать, что низкий уровень TGF- β 1 у детей до трансплантации печени связан с негативным прогнозом после трансплантации, а именно с более высокой частотой развития дисфункции пересаженного органа.

Оценка с помощью ROC-анализа прогностической значимости исходного уровня TGF- β 1 как биомаркера развития дисфункции трансплантата показала, что площадь под кривой ROC составила $AUC = 0,75 \pm 0,07$ (95% ДИ 0,62–0,89) и достоверно отличалась от величины 0,5 ($p = 0,01$) (рис. 7).

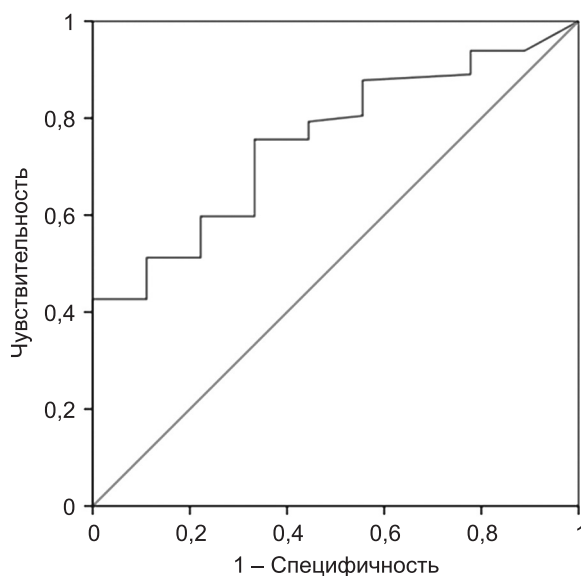


Рис. 7. Анализ ROC-кривой для уровня TGF-β1 до ТП как маркера развития дисфункции трансплантата: AUC = 0,75 ± 0,07

Анализ зависимостей чувствительности и специфичности теста от значений концентрации TGF-β1 показал, что при концентрации TGF-β1 менее 2,0 нг/мл чувствительность и специфичность составили 76 и 67% соответственно, а относительный риск $RR = 5,0 \pm 0,7$ [1,6–18,5], что является статистически достоверным значением.

Полученный результат показывает, что у пациентов с уровнем TGF-β1 в плазме крови до трансплантации менее 2,0 нг/мл риск развития дисфункции трансплантата в 5 раз выше.

Анализ связи уровня TGF-β1 с концентрацией такролимуса в крови и дозой иммуносупрессанта. Такролимус является основным компонентом иммуносупрессии и представляет собой препарат с узким терапевтическим диапазоном. Для достижения целевой концентрации препарата в крови (4–8 нг/мл) его доза подбирается эмпирически с учетом массы тела пациента. Анализ связи уровня цитокина в крови до и после трансплантации не выявил достоверной корреляции с концентрацией иммуносупрессанта в крови. В то же время уровень TGF-β1 через месяц после трансплантации был связан с суточной дозой такролимуса через год после трансплантации ($r_s = -0,23$, $p < 0,05$) (табл.).

У реципиентов, получавших через год после трансплантации печени низкую (0,4–2,5 мг) и более высокую дозу (3–6 мг) такролимуса, уровень TGF-β1 в крови не различался до трансплантации – медиана (минимум–максимум) составляла 4,1 (0,9–23,4) и 6,9 (0,9–21,7) нг/мл соответственно ($p = 0,65$), и через год после нее – 8,6 (0,9–24,7) и 5,2 (0,9–29,0) нг/мл соот-

Таблица

Корреляция уровня TGF- β 1 с дозой и концентрацией такролимуса в крови до, через месяц и год после трансплантации печени (ТП)

Такролимус	Значение	Коэффициент корреляции		
		До ТП	Через месяц	Через год
Концентрация через месяц после ТП, нг/мл	$6,3 \pm 3,7$	0,10	0,10	-0,07
Доза через месяц после ТП, мг	$1,7 \pm 0,9$	0,04	-0,17	0,13
Концентрация через год после ТП, нг/мл	$7,3 \pm 3,0$	-0,06	-0,11	-0,28
Доза через год после ТП, мг	$1,9 \pm 0,9$	0,03	-0,23*	-0,06

Примечание. * – $p < 0,05$.

ветственно ($p = 0,13$). Однако через месяц после трансплантации печени уровень цитокина в крови реципиентов, получавших через год меньшие дозы иммуносупрессанта, составлял $9,4$ ($0,9-42,7$) нг/мл и был достоверно выше, чем у получавших большую дозу – $4,2$ ($0,9-21,9$) нг/мл, $p = 0,03$ (рис. 8).

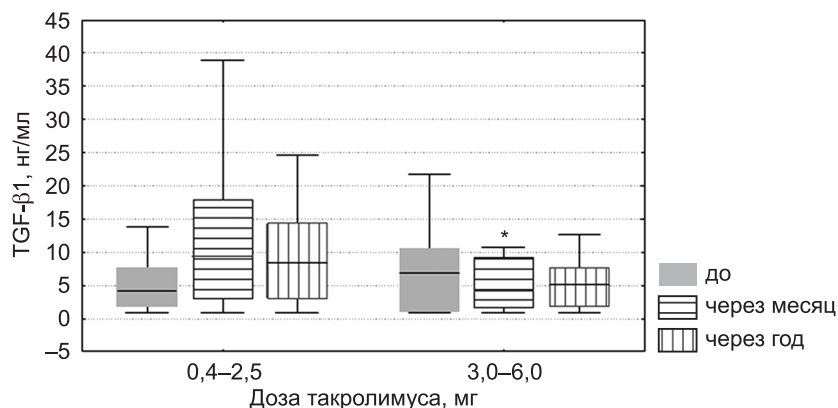


Рис. 8. Уровень TGF- β 1 до, через месяц и год после трансплантации печени в крови детей, получавших различную дозу такролимуса (* – $p = 0,03$ в сравнении с уровнем в группе с дозой такролимуса $0,4-2,5$ нг/мл)

Оценка с помощью ROC-анализа прогностической значимости уровня TGF- β 1 как биомаркера, отражающего потребность в дозе такролимуса, показал, что значение площади составило $AUC = 0,66 \pm 0,07$ [$0,52-0,80$] и статистически достоверно ($p = 0,03$) отличалось от величины $0,5$. Равновесное значение чувствительности и специфичности теста составило 66% , при котором пороговое значение уровня TGF- β 1 было $6,5$ нг/мл, а

$RR = 1,41 \pm 0,13 [1,10-1,83]$. Полученный результат показывает, что у пациентов с уровнем цитокина в крови через месяц после трансплантации менее 6,5 нг/мл вероятность назначения более высокой дозы такролимуса выше в 1,4 раза.

Результаты, представленные в настоящем разделе, показывают, что уровень TGF- β 1 у детей с заболеваниями печени ниже, чем у здоровых детей того же возраста, связан с этиологией заболевания и тяжестью фиброза печени. Трансплантация печени приводит к увеличению содержания TGF- β 1 у детей-реципиентов. Исходно низкий уровень TGF- β 1 в крови детей с заболеваниями печени имеет прогностическое значение, поскольку связан с развитием дисфункции трансплантата. Уровень биомаркера, определяемый через месяц после трансплантации, коррелирует с суточной дозой такролимуса, назначаемой через год, и является прогностически значимым.

Динамика CD34/CD45+кл при трансплантации печени детям

Полагают, что циркулирующие в крови ГСК могут вносить определенный вклад в регуляцию иммунного гомеостаза и в восстановление органа при трансплантации, однако их роль у детей с заболеваниями печени не исследована.

Настоящий раздел посвящен изучению динамики числа CD34/CD45+кл в кровотоке детей – реципиентов печени после трансплантации и доноров – после резекции, а также взаимосвязи количества этих клеток с клиническими и лабораторными параметрами, отражающими функцию печени.

Анализ содержания CD34/CD45+кл проводили в образцах крови 15 пар реципиентов и родственных доноров до операции, в 1–4-й и 5–7-й дни после трансплантации и резекции печени. В исследование включены дети с циррозом печени в возрасте от 4 до 60 месяцев, из них 8 мальчиков, и доноры в возрасте 29 ± 5 лет; из них 6 мужчин.

Содержание CD34/CD45+кл в крови детей с заболеваниями печени и здоровых взрослых (доноров фрагмента печени) представлено на рис. 9. Медиана числа CD34/CD45+кл в крови детей составляла 2,1 (минимум–максимум 1,1–11,4) кл/мкл и была выше, чем у доноров – 1,3 (0,5–2,7) кл/мкл ($p = 0,01$) (рис. 9, а). Процентное содержание этих клеток от общего количества лейкоцитов в крови реципиентов составляло 0,042 (0,016–0,099)% и также было выше, чем у доноров печени – 0,023 (0,008–0,046)% ($p = 0,01$) (рис. 9, б).

Полученный результат показывает, что у детей с заболеваниями печени содержание CD34/CD45+кл в крови выше, чем у здоровых взрослых, что может быть связано как с возрастом детей, так и с имеющимся у них заболеванием.

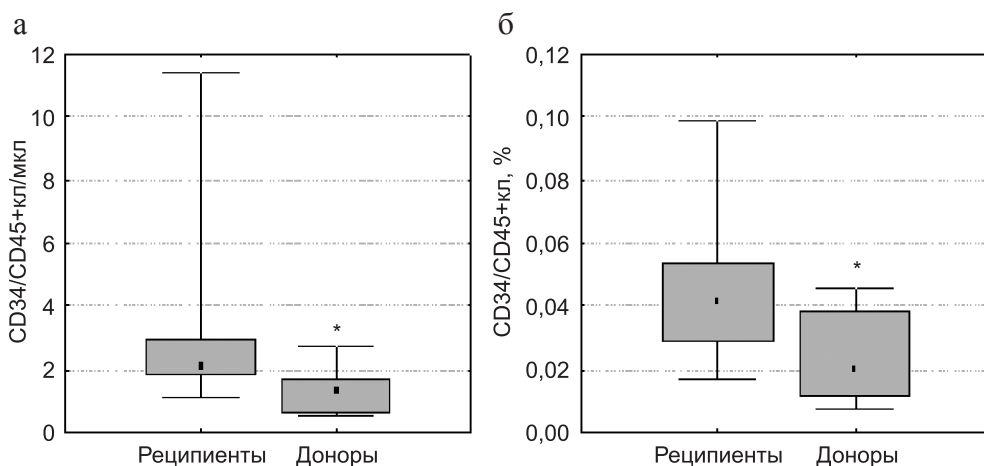


Рис. 9. Содержание CD34/CD45+ккл/мкл (а) и процентное содержание этих клеток от общего количества лейкоцитов (б) в крови детей с заболеваниями печени и здоровых взрослых (* – $p = 0,01$)

Связь уровня CD34/CD45+ккл с демографическими и лабораторными параметрами. У детей с заболеваниями печени не было обнаружено статистически значимых корреляций между содержанием CD34/CD45+ккл в крови и полом, возрастом, весом или ростом. Анализ показал наличие достоверных корреляций ($p < 0,05$) между уровнем CD34/CD45+ккл и уровнем СРБ ($r_s = -0,69$), альбумина ($r_s = 0,64$), гемоглобина ($r_s = 0,70$) и количеством эритроцитов ($r_s = 0,73$) в крови. У детей с уровнем СРБ ниже 5,0 мг/л содержание CD34/CD45+ккл/мкл было достоверно выше (5,0; 2,1–11,4), чем у таковых с уровнем СРБ выше 5,0 мг/л (1,9; 1,1–2,9) (рис. 10). Т. е. более высокий уровень CD34/CD45+ккл у пациентов ассоциирован с низким уровнем СРБ, белка острой фазы, показателя активности воспалительного процесса.

Полученный результат показывает, что число ГСК в крови детей с заболеваниями печени коррелирует с параметрами, связанными с воспалением (СРБ), синтетической функцией печени (альбумин) и количеством эритроцитов, что может отражать роль ГСК как предшественника эритроцитов и тканевых макрофагов, циркулирующих в кровотоке и поступающих в органы при воспалении для возможного скрининга тканей на потенциальные патогены.

После трансплантации печени количество CD34/CD45+ккл в крови детей-реципиентов составляло 1,6 (0,3–3,0) ккл/мкл через 1–4 дня и 1,7 (0,4–5,3) ккл/мкл через 5–7 дней и статистически не отличалось от такового до операции ($p = 0,24$ и $p = 0,46$ соответственно) (рис. 11, а). Процентное содержание CD34/CD45+ккл от общего количества лейкоцитов периферической крови в 1–4-й дни после операции снижалось до

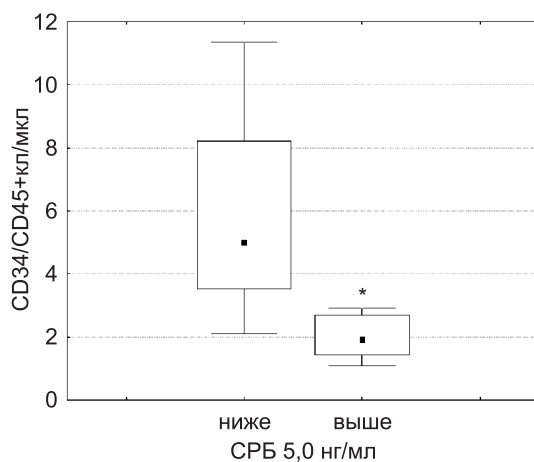


Рис. 10. Содержание CD34/CD45+клеток в крови детей с заболеваниями печени с различным уровнем СРБ (* – $p = 0,02$)

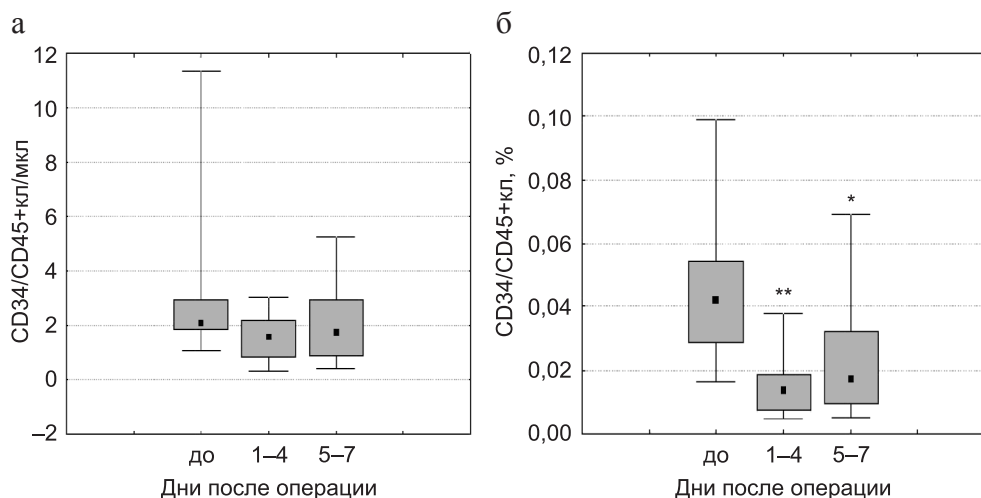


Рис. 11. Динамика содержания CD34/CD45+клеток/мкл (а) и процентного содержания этих клеток от общего количества лейкоцитов (б) в крови реципиентов печени после трансплантации (* – $p = 0,005$; ** – $p = 0,001$)

0,014% (0,004–0,038), $p = 0,001$, по сравнению с таковым до операции (рис. 11, б). В 5–7-й дни после трансплантации процентное содержание CD34/CD45+клеток также было ниже, чем до операции, и составляло 0,017% (0,005–0,069), $p = 0,005$ (рис. 11, б). При этом количество лейкоцитов крови у реципиентов до операции составляло $7,4 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$, через 1–4 дня после трансплантации их количество достоверно увеличивалось до $12,3 \pm$

$6,8 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,02$), а через 5–7 дней возвращалось к уровню, близкому к исходному – $9,2 \pm 3,7 \times 10^9/\text{л}$.

Представленные результаты показывают, что в течение первой недели после трансплантации печени количество CD34/CD45+кл в крови детей-реципиентов практически не изменилось, а снижение процентного содержания этих клеток от общего количества лейкоцитов обусловлено увеличением общего количества лейкоцитов после операции.

В исследованной группе детей-реципиентов не наблюдалось статистически значимых изменений в количестве ГСК в крови после трансплантации печени, однако индивидуальная динамика числа CD34/CD45+кл была разнонаправленной (рис. 12). У большинства реципиентов преобладала тенденция к снижению числа CD34/CD45+кл после трансплантации, у ряда пациентов их уровень не менялся, а у 2 реципиентов содержание клеток повышалось после трансплантации. Возможно, что наблюдаемые изменения содержания CD34/CD45+кл в периферической крови могут отражать особенности течения послеоперационного периода либо быть проявлением индивидуальной реактивности.

Полученный результат показывает, что трансплантация печени детям не приводит к увеличению числа CD34/CD45+кл в крови, причем их процентное содержание достоверно снижается. Таким образом, родственная трансплантация печени детям не вызывает мобилизации ГСК из костного мозга в кровоток, в отличие от трансплантации печени взрослым от посмертного донора [Lemoli et al., 2008], что может быть связано с меньшим временем ишемии при родственной трансплантации, а также с особенностями процесса «хоуминга» (поступление клеток в ткани) циркулирующих стволовых клеток у детей.

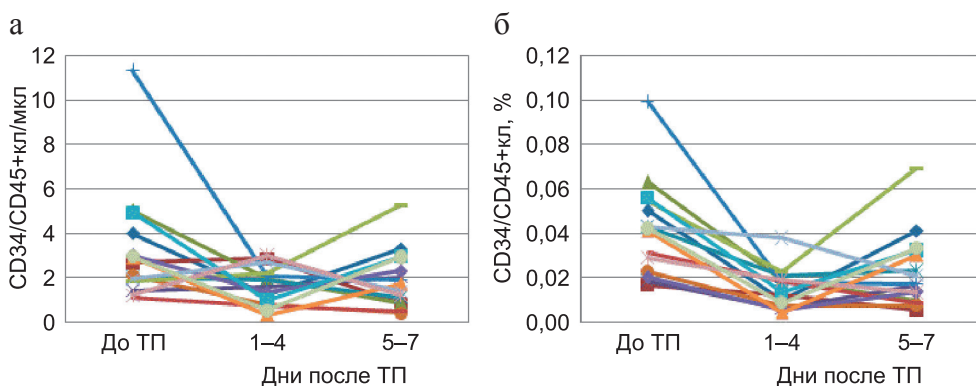


Рис. 12. Динамика индивидуальных значений содержания CD34/CD45+кл/мкл (а) и процентного содержания этих клеток от общего количества лейкоцитов (б) в крови реципиентов печени после трансплантации печени (ТП)

Содержание CD34/CD45+кл в крови доноров фрагмента печени в 1–4-й дни после резекции составляло 1,1 (0,2–16,6) кл/мкл, в 5–7-й дни – 1,6 (0,8–11,6) кл/мкл (рис. 13, а) и не отличалось от такового до операции ($p = 0,70$ и $p = 0,73$ соответственно). Процентное содержание CD34/CD45+кл от общего количества лейкоцитов в крови доноров в 1–4-й дни после операции составляло 0,009 (0,002–0,106)%, в 5–7-й дни – 0,022 (0,015–0,108)% (рис. 13, б) и также статистически не отличалось от такового до операции ($p = 0,30$ и $p = 0,65$ соответственно). Количество лейкоцитов крови у доноров до операции составляло $5,9 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и достоверно увеличивалось до $12,9 \pm 5,9 \times 10^9/\text{л}$ в 1–4-й дни ($p = 0,02$), затем возвращалось к уровню, близкому к исходному – $6,5 \pm 1,7 \times 10^9/\text{л}$ в 5–7-й дни после резекции.

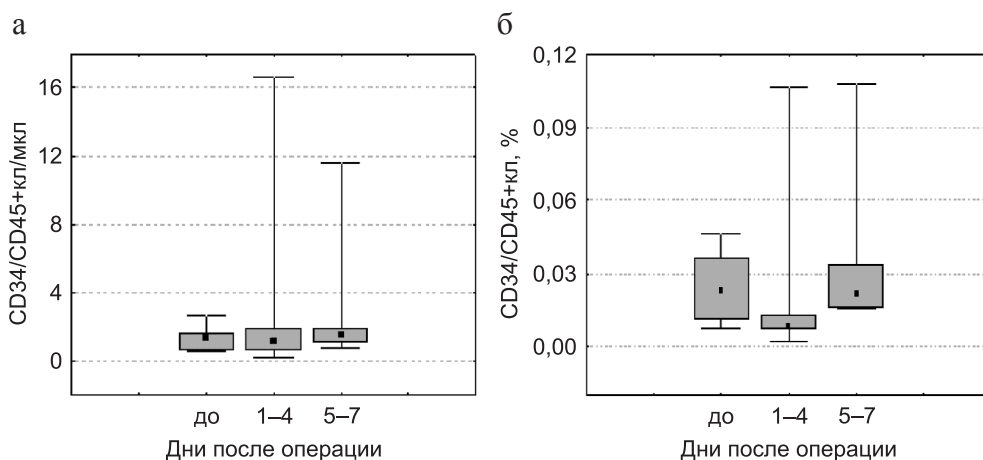


Рис. 13. Динамика содержания CD34/CD45+кл (а) и процентного содержания этих клеток от общего количества лейкоцитов (б) в крови доноров фрагмента печени после резекции

Несмотря на увеличение количества лейкоцитов в крови доноров в 1–4-й дни после операции, процентное содержание CD34/CD45+кл от общего количества лейкоцитов у доноров не имело статистически значимых отличий.

На рис. 14 представлены индивидуальные изменения числа CD34/CD45+кл в периферической крови доноров после резекции печени.

У большинства доноров фрагмента печени число CD34/CD45+кл после операции практически не менялось. У трех доноров наблюдалось заметное повышение этого показателя в 1–4-й и 5–7-й дни после операции, хотя осложнений у них не выявлено.

Полученный результат показывает, что резекция печени у здоровых доноров не вызывает изменений количества CD34/CD45+кл в крови, что

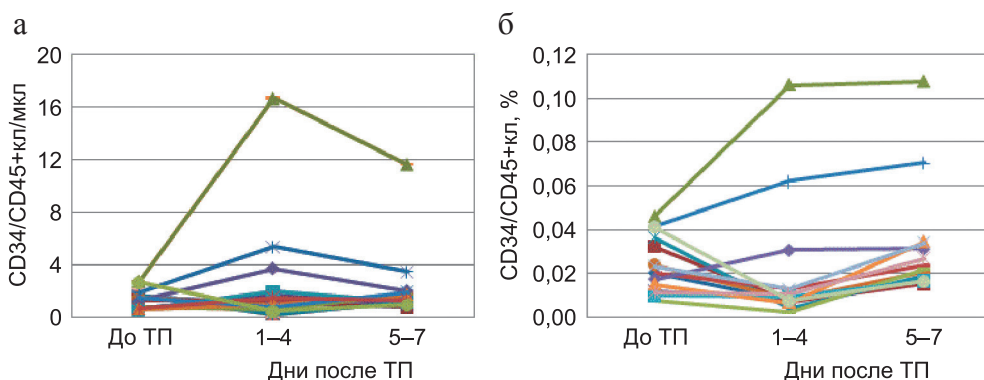


Рис. 14. Динамика индивидуальных значений содержания CD34/CD45+кл (а) и процентного содержания этих клеток от общего количества лейкоцитов (б) в крови доноров фрагмента печени после трансплантации печени (ТП)

может свидетельствовать в пользу относительной безопасности резекции печени для донора.

Связь числа CD34/CD45+кл с дисфункцией трансплантата. В течение первых 30–40 дней после трансплантации печени у 3 из 15 включенных в исследование пациентов в связи с различными осложнениями развилась дисфункция трансплантата, которая диагностировалась на основании клинической картины и лабораторных тестов (повышение уровня общего билирубина и активности АСТ, АЛТ и ГГТ). Между количеством CD34/CD45+кл до трансплантации печени и частотой развития дисфункции трансплантата была выявлена достоверная негативная корреляция ($r_s = -0,59$): у 3 пациентов с дисфункцией медиана числа CD34/CD45+кл/мкл до трансплантации печени была достоверно ниже, чем у пациентов с благополучным течением посттрансплантационного периода (1,2; 1,1–2,0 и 2,8; 1,4–11,4 кл/мкл соответственно, $p = 0,045$) (рис. 15).

Полученный результат показывает, что более низкое содержание ГСК в крови реципиентов до трансплантации печени ассоциировано с развитием дисфункции трансплантата печени в раннем послеоперационном периоде, что может указывать на значение уровня ГСК в крови как внепеченочного фактора, способного влиять на приживление трансплантата и/или отражать регенеративную способность организма.

В настоящем разделе показано, что уровень CD34/CD45+кл в периферической крови детей с заболеваниями печени выше, чем у здоровых взрослых, связан с функцией печени, степенью воспаления и числом эритроцитов в крови. Родственная трансплантация печени детям не вызывает мобилизацию CD34/CD45+кл в кровоток. Количество циркулирующих в крови ГСК связано с функцией трансплантата печени: у пациен-

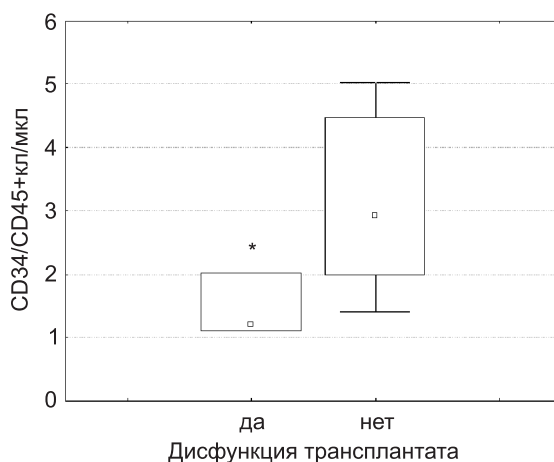


Рис. 15. Содержание CD34/CD45+кл в крови до трансплантации печени у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой (* – $p = 0,045$)

тов с дисфункцией трансплантата число клеток в периферической крови достоверно ниже. Полученные данные позволяют рассматривать уровень CD34/CD45+кл в крови как потенциальный биомаркер функции печени у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы. Биологический смысл этого феномена и его клиническое значение требуют изучения.

Растворимый CD40L – компонент системы костимуляции Т-лимфоцитов при трансплантации печени детям

Пара CD40/CD40L – рецептор–лиганд на поверхности АПК и Т-лимфоцитов – является одной из важнейших и наиболее изученных сигнальных систем, проводящих костимулирующие сигналы и необходимых для полноценной активации Т-клеточного ответа. Система CD40/CD40L регулирует механизмы отторжения: ее блокирование с помощью специфических антител приводит к снижению частоты отторжения после трансплантации сердца, почки и печени.

Данный раздел посвящен анализу связи уровня растворимого CD40L с клиническими и лабораторными показателями у детей с гепатобилиарными заболеваниями, с различным течением посттрансплантационного периода, а также оценке прогностического значения уровня sCD40L.

Анализ уровня sCD40L у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы. Обследовано 167 детей в возрасте от 3 до 60 (медиана – 9) месяцев, из них 73 мальчика. Группу сравнения составили 25 детей без патологии печени в возрасте 14 ± 7 месяцев. Обследовано также 38 взрослых родственных доноров фрагмента печени в возрасте 37 ± 19 лет, из них 16 мужчин.

Содержание sCD40L в плазме крови детей с циррозом печени составило $3,2 \pm 2,3$ нг/мл и было достоверно ниже, чем у детей группы сравнения ($4,7 \pm 2,3$ нг/мл, $p = 0,004$) (рис. 16).

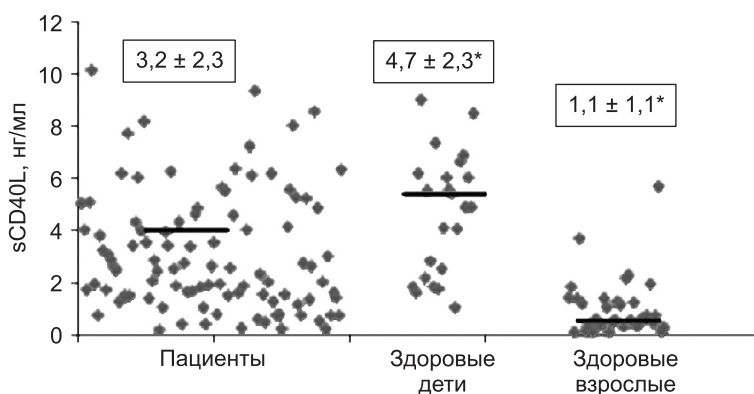


Рис. 16. Уровень sCD40L в крови детей с заболеваниями гепатобилиарной системы, здоровых детей и здоровых взрослых (* – $p < 0,05$ в сравнении с пациентами)

Учитывая, что возраст детей указанных групп не различался, допустимо предположить, что обнаруженные различия в уровне биомаркера являются отражением влияния основного заболевания.

Средний уровень sCD40L у здоровых взрослых ($1,1 \pm 1,1$ нг/мл) был достоверно ниже, чем у детей с печеночной недостаточностью и здоровых детей того же возраста ($p = 0,001$ в обоих случаях) (рис. 16).

Уровень sCD40L не различался у мальчиков ($3,4 \pm 2,4$ нг/мл) и девочек ($3,0 \pm 2,2$ нг/мл, $p = 0,84$) с заболеваниями гепатобилиарной системы, а также у здоровых взрослых доноров печени – мужчин ($1,1 \pm 1,1$ нг/мл) и женщин ($1,1 \pm 0,9$ нг/мл, $p = 0,25$).

Концентрация sCD40L у детей с циррозом печени была связана с этиологией заболевания: при синдроме Алажилия, болезни Байлера и синдроме Кароли она не отличалась от таковой у детей группы сравнения ($p > 0,05$), а у детей с атрезией желчевыводящих путей, билиарной гипоплазией и другими заболеваниями была достоверно ниже, чем у здоровых детей ($p < 0,05$) (рис. 17).

Анализ связи уровня sCD40L с показателями общего анализа крови, параметрами системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена и анти-тромбина III) и биохимическими показателями, отражающими состояние гепатобилиарной системы (содержание общего белка, альбумина, общего и свободного билирубина, активности щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы),

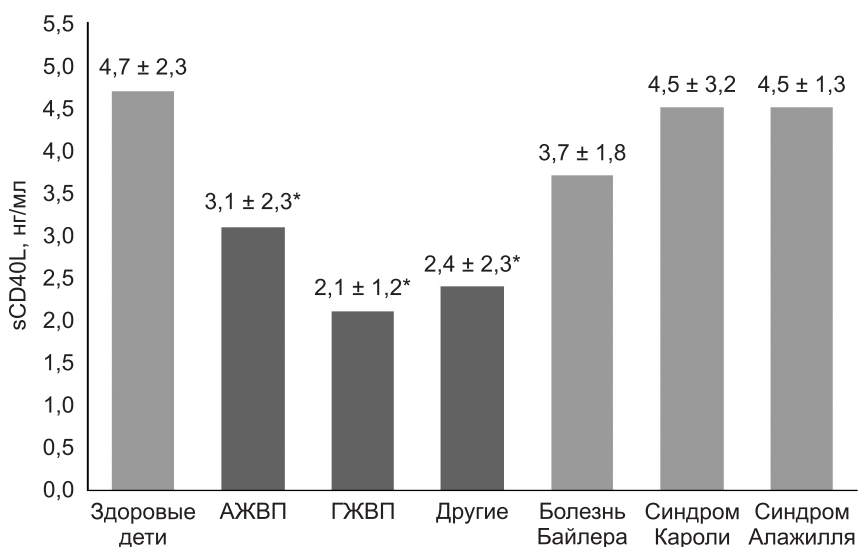


Рис. 17. Сравнительный анализ уровня sCD40L у пациентов с различными исходными заболеваниями гепатобилиарной системы (* – $p < 0,05$ в сравнении с уровнем у здоровых детей)

а также с содержанием в крови биомаркеров, отражающих активность воспаления, апоптоза и степень активации клеток иммунной системы, не выявил достоверных связей кроме как с процентным содержанием лимфоцитов ($r_s = -0,22$, $p = 0,04$). Обратная зависимость уровня sCD40L от содержания лимфоцитов может указывать на вовлечение биомаркера в иммунологические механизмы повреждения печени у детей.

Динамика уровня sCD40L после трансплантации печени. На рис. 18 представлена динамика уровня sCD40L в плазме крови реципиентов после трансплантации и доноров после резекции фрагмента печени. Средний уровень sCD40L у реципиентов на 5–7-е сутки после трансплантации составил $4,2 \pm 2,7$ нг/мл и не отличался от такового, определяемого до трансплантации ($p = 0,09$). На 10–14-е сутки среднее содержание маркера $5,4 \pm 4,9$ нг/мл было достоверно выше исходного уровня ($p = 0,01$). В последующем уровень sCD40L постепенно снижался и к концу первого месяца не отличался от уровня, определяемого до трансплантации ($3,9 \pm 3,5$ нг/мл, $p = 0,07$).

Среднее содержание sCD40L в плазме крови доноров после резекции части печени составило $2,5 \pm 0,6$ нг/мл на 5–7-е сутки и $1,7 \pm 0,9$ нг/мл на 10–14-е сутки, что не отличалось от уровня, определяемого на этапе дооперационного обследования ($1,1 \pm 1,1$ нг/мл, $p = 0,10$ и $p = 0,16$ соответственно).

Результаты проведенного анализа показали, что трансплантация печени детям сопровождается достоверным кратковременным увеличением

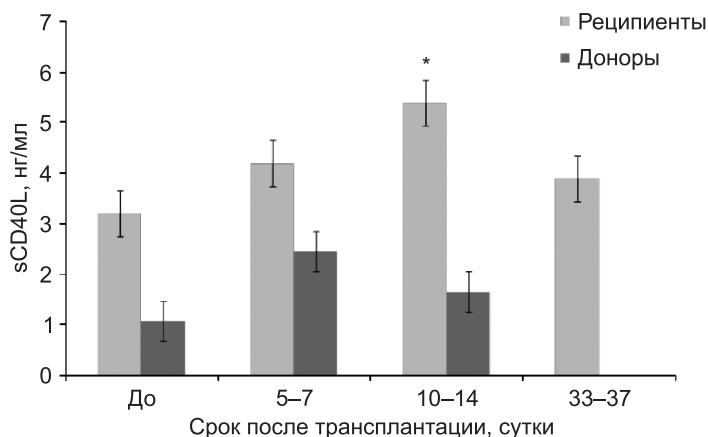


Рис. 18. Динамика уровня sCD40L в плазме крови реципиентов после трансплантации и доноров после резекции печени (* – $p = 0,01$ в сравнении с уровнем до трансплантации печени)

концентрации sCD40L в плазме крови с максимальными значениями к концу 2-й недели после операции и последующим снижением. У здоровых взрослых доноров резекция части печени не приводит к достоверным изменениям уровня этого биомаркера.

Спустя год после трансплантации средний уровень sCD40L у реципиентов печени составил $6,8 \pm 4,8$ нг/мл и был достоверно выше в сравнении с дотрансплантационным обследованием ($p = 0,001$). Изменения индивидуальных концентраций sCD40L в плазме крови 54 реципиентов печени спустя год после трансплантации представлены на рис. 19.

При анализе индивидуальной динамики концентрации sCD40L установлено, что через год после трансплантации в большей части наблюдений имело место постепенное умеренное повышение уровней sCD40L, что отражает позитивную динамику.

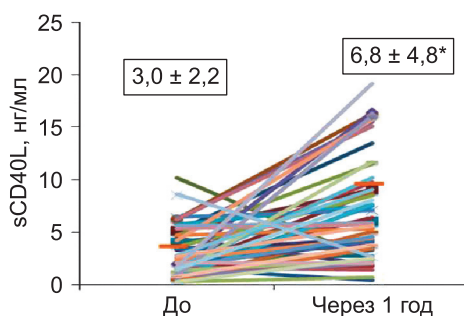


Рис. 19. Динамика концентрации sCD40L в крови детей – реципиентов печени через 1 год после трансплантации (* – $p = 0,001$)

Связь уровня sCD40L с особенностями течения посттрансплантационного периода была проанализирована у 99 пациентов в период до 90 дней после операции. В зависимости от наличия и характера осложнений пациентов поделили условно на 3 группы: «без дисфункции», «дисфункция» и «отторжение».

Группа «без осложнений» включала 75 реципиентов, у которых функция трансплантата была удовлетворительной: посттрансплантационный период протекал без осложнений. Концентрация sCD40L в этой группе составляла: $2,5 \pm 2,1$ нг/мл до трансплантации и $3,8 \pm 2,7$ нг/мл через месяц после трансплантации.

У 17 реципиентов в посттрансплантационном периоде на основании клинических и лабораторных данных (повышение активности ферментов холестаза и цитолиза) была диагностирована дисфункция трансплантата, развившаяся на фоне инфекционно-септических осложнений и тромбозов (группа «дисфункция»). Средний уровень sCD40L в этой группе исходно составлял $3,8 \pm 2,7$ нг/мл, через месяц повышался до $4,8 \pm 3,6$ нг/мл.

На рис. 20 представлена сравнительная динамика уровня sCD40L у пациентов с дисфункцией и без осложнений. Средний уровень sCD40L у пациентов группы «дисфункция» к концу первого месяца достоверно не отличался от такового в группе «без осложнений» ($p = 0,16$). Однако исходный уровень sCD40L, определяемый на этапе дооперационного обследования, в группе «дисфункция» был достоверно выше, чем в группе «без осложнений».

Полученные данные показывают, что у реципиентов с исходно высоким уровнем биомаркера в ранний послеоперационный период в результате осложнений чаще развивалась вторичная дисфункция трансплантата.

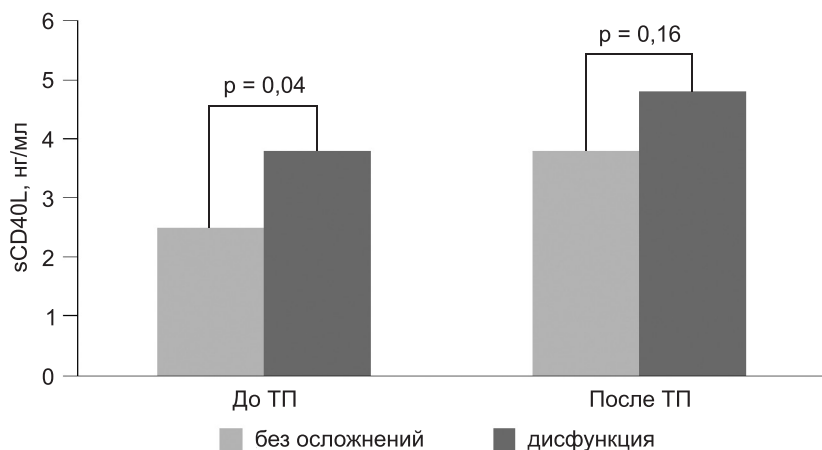


Рис. 20. Уровень sCD40L до и после трансплантации печени (ТП) у реципиентов группы «без осложнений» и «дисфункция»

У 7 реципиентов печени в раннем посттрансплантационном периоде развилось острое отторжение, которое сопровождалось дисфункцией трансплантата и было купировано путем коррекции иммуносупрессивной терапии (группа «отторжение»). Средние уровни sCD40L в этой группе до трансплантации составили $3,7 \pm 2,1$ нг/мл. При анализе динамики sCD40L у пациентов группы «отторжение» установлено повышение концентрации этого биомаркера именно в период развития нежелательного события (острого отторжения): средняя концентрация sCD40L у реципиентов при развитии отторжения составила $9,4 \pm 3,4$ нг/мл и была достоверно выше исходного среднего уровня у этих пациентов (рис. 21). После проведения пульс-терапии и купирования острого состояния уровень sCD40L снижался и спустя 2–3 недели ($2,2 \pm 2,0$ нг/мл) был достоверно ниже такового, определяемого в период проявления дисфункции трансплантата, расцененной как острое отторжение.

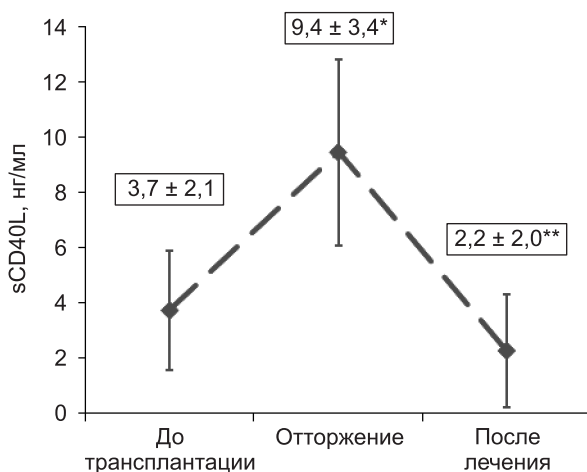


Рис. 21. Динамика уровня sCD40L в группе «отторжение»
 (* – $p = 0,014$ в сравнении с уровнем до трансплантации;
 ** – $p = 0,004$ в сравнении с уровнем
 при клинических проявлениях острого отторжения)

Результаты настоящего анализа показали, что развитие острого отторжения трансплантата печени сопровождается резким, более чем вдвое, увеличением уровня sCD40L и достоверным снижением концентрации этого биомаркера после эффективного лечения.

Оценка прогностического значения уровня sCD40L до трансплантации как биомаркера риска развития вторичной дисфункции трансплантата с помощью ROC-анализа представлена на рис. 22.

Значение площади под кривой ROC составило $AUC = 0,72 \pm 0,06$ [0,60–0,85] и достоверно отличалось от величины 0,5 ($p = 0,001$). Анализ

зависимостей чувствительности и специфичности теста от значений концентрации sCD40L позволил определить равновесное значение показателей – 72% и пороговое значение концентрации биомаркера – 3,5 нг/мл (рис. 23).

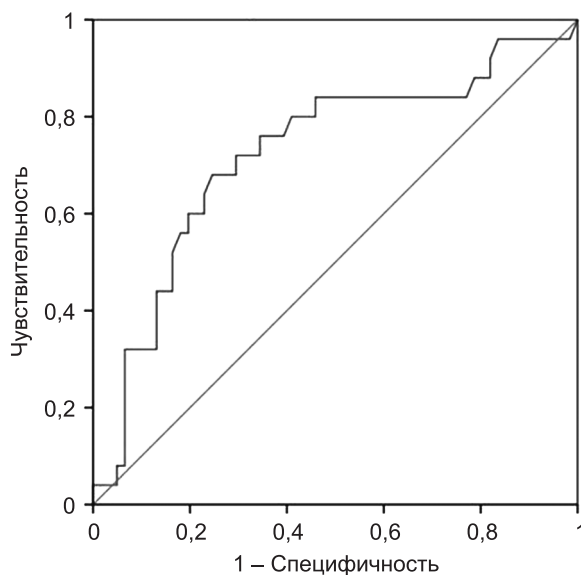


Рис. 22. Анализ ROC-кривой для уровня sCD40L как биомаркера развития вторичной дисфункции трансплантата

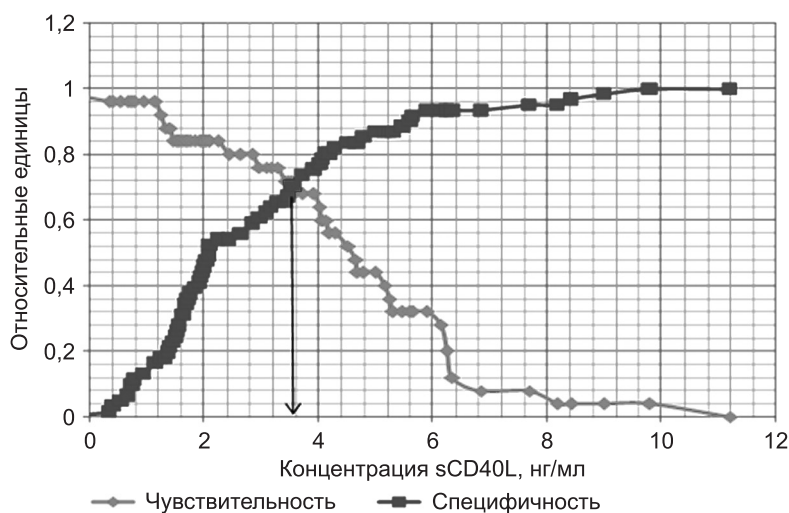


Рис. 23. Анализ зависимостей чувствительности и специфичности теста от уровня sCD40L в крови детей-реципиентов до трансплантации печени

При исходном уровне sCD40L выше порогового значения относительный риск развития вторичной дисфункции трансплантата печени составил $RR = 3,57 \pm 0,39$ (1,67–7,60).

Представленные в настоящем разделе результаты показали, что содержание sCD40L в плазме крови детей с циррозом печени ниже, чем у здоровых детей, и зависит от этиологии заболевания печени: наиболее низкое его содержание наблюдалось при АЖВП и ГЖВП. Уровень биомаркера не связан с полом, но зависит от возраста: у взрослых его уровень значительно ниже, чем у детей. Уровень sCD40L является независимым параметром, не связанным с биохимическими показателями, отражающими состояние печени, и уровнем биомаркеров воспаления, апоптоза и активации иммунной системы. Корреляция уровня sCD40L с содержанием лимфоцитов может свидетельствовать о роли биомаркера в патогенезе заболевания печени у детей. Трансплантация печени приводит к постепенному увеличению концентрации sCD40L в крови. При отторжении трансплантата наблюдается значительное увеличение содержания биомаркера в крови. Уровень sCD40L до трансплантации имеет прогностическое значение в отношении развития вторичной дисфункции пересаженной печени: у детей с исходной концентрацией биомаркера выше 3,5 нг/мл риск ее развития в 3,6 раза выше.

Система регуляции роста – ГР-ИФР-1 при трансплантации печени детям

Система нейроэндокринных связей ГР-ИФР-1 является значимым звеном регуляции иммунного гомеостаза трансплантированной печени, что обусловлено иммуномодулирующим действием гормонов (контроль пролиферации и дифференцировки лимфоцитов) и синтезом в печени более 90% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1.

В настоящем разделе представлены результаты анализа связей уровней ГР и ИФР-1 в крови детей с антропометрическими, клиническими и лабораторными показателями при трансплантации печени, в том числе от несовместимого по группе крови донора.

Содержание ГР и ИФР-1 при заболеваниях гепатобилиарной системы анализировали в плазме крови 143 детей в возрасте от 3 до 73 (медиана – 8) месяцев, из них 61 мальчик. Группа сравнения состояла из 16 детей (9 мальчиков) в возрасте 21 ± 15 месяцев с антропометрическими показателями (рост, вес) в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль). Оценка физического развития детей проводилась с помощью метода перцентилей (ростовых кривых) и сигмальных отклонений (оценка SDS – Standard deviation score – коэффициента стандартного отклонения), согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Тяжесть заболевания гепатобилиарной системы оценивалась

по шкале PELD (pediatric end-stage liver decease). Расчет балла по шкале PELD проводился по лабораторным показателям (концентрация альбумина, креатинина, общего билирубина, международное нормализованное отношение), измеренным в день госпитализации пациента.

Концентрация ГР у детей с заболеваниями печени в среднем составила $5,9 \pm 5,6$ нг/мл и была достоверно выше, чем в группе сравнения – $1,2 \pm 1,2$ нг/мл, $p = 0,001$ (рис. 24).

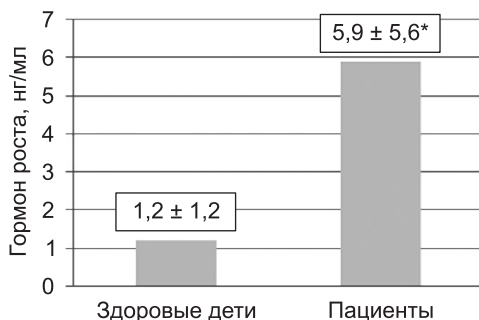


Рис. 24. Концентрация гормона роста в крови здоровых детей и детей с заболеваниями печени (* – $p = 0,001$)

Несмотря на высокий уровень ГР, у детей с печеночной недостаточностью наблюдается задержка роста и веса. Антропометрические показатели были проанализированы у 50 детей с заболеваниями гепатобилиарной системы в возрасте 20 ± 17 месяцев. У 13 детей рост находился в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль), у 28 детей рост был ниже 25-го перцентиля, у 9 детей – ниже 3-го перцентиля. Масса тела у 16 детей находилась в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль), у 23 детей была ниже 25-го перцентиля, у 11 детей – ниже 3-го перцентиля. У детей с заболеваниями печени концентрация ГР в крови не коррелировала с антропометрическими показателями в отличие от группы сравнения, в которой уровень гормона достоверно коррелировал с ростом ($r = 0,59$, $p = 0,01$).

У детей с заболеваниями гепатобилиарной системы была выявлена прямая корреляция уровня ГР с тяжестью заболевания, оцененной по шкале PELD ($r = 0,62$, $p = 0,001$). Дети были разделены на три группы по значению PELD: 1-я группа – 0–10 баллов ($n = 7$), 2-я группа – 10–20 баллов ($n = 26$), 3-я группа – >20 баллов ($n = 19$). В первой группе уровень гормона роста составил $1,1 \pm 0,8$ нг/мл, во второй – $2,7 \pm 2,1$ нг/мл и в третьей – $10,9 \pm 9,7$ нг/мл (рис. 25). Различия между группами были достоверны ($p = 0,003$ между 1-й и 2-й группами; $p = 0,001$ между 2-й и 3-й).

Концентрация ГР в плазме детей из первой группы, с относительно компенсированной печеночной недостаточностью, практически не отли-

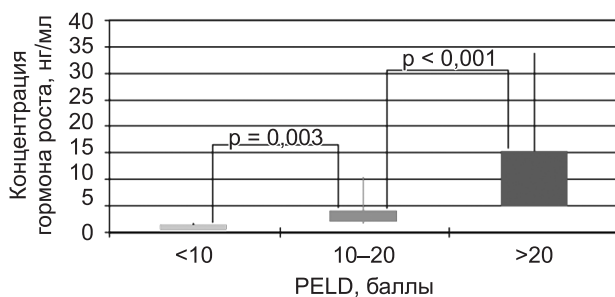


Рис. 25. Концентрация гормона роста в плазме крови детей с заболеваниями печени в зависимости от тяжести заболевания, оцененной по шкале PELD

чалась от такового в группе сравнения ($p = 0,3$), а у детей из 2-й и 3-й групп уровень гормона был выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$).

Уровень общего и свободного ИФР-1 у детей с заболеваниями печени ($10,3 \pm 10,3$ и $0,2 \pm 0,1$ мкг/л соответственно) был достоверно ниже, чем у здоровых детей ($52,2 \pm 26,3$ и $0,6 \pm 0,3$ мкг/л соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях) (рис. 26).

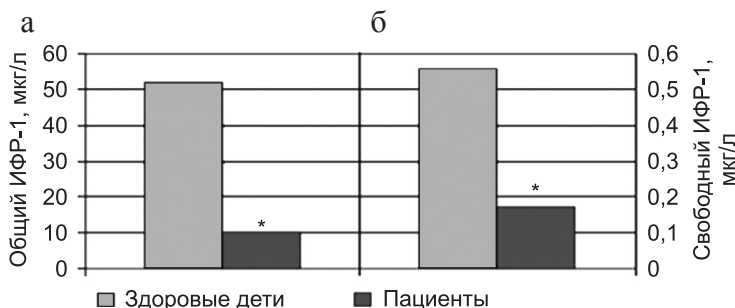


Рис. 26. Уровень общего (а) и свободного (б) ИФР-1 в крови здоровых детей и пациентов (* – $p < 0,001$)

Результаты исследования позволяют полагать, что сниженный уровень общего и свободного ИФР-1 в крови пациентов обусловлен заболеванием печени.

Анализ связи содержания ИФР-1 с уровнями ГР, ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) – матриксной металло-протеиназы, обеспечивающей биодоступность ИФР-1, биомаркеров активации иммунной системы (sCD30, sCD40L, неоптерина) и активности воспаления (СРБ) показал, что у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы уровень ИФР-1 не коррелировал с содержанием указанных биомаркеров.

Концентрация РАРР-А у детей с заболеваниями печени ($170,2 \pm 102,3$ мМЕ/л) была выше, чем в группе сравнения ($90,6 \pm 19,2$ мМЕ/л, $p = 0,023$) и не коррелировала с уровнем общего ($r = 0,12$; $p = 0,5$) или свободного ИФР-1 ($r = -0,01$; $p = 0,95$). В группе сравнения была выявлена недостоверная корреляция между концентрацией РАРР-А и уровнем свободного ИФР-1 ($r = 0,45$; $p = 0,1$), корреляции между концентрацией РАРР-А и уровнем общего ИФР-1 не было обнаружено ($r = 0,15$; $p = 0,5$).

Уровень ГР после трансплантации печени снизился и через месяц составлял $1,7 \pm 1,6$ нг/мл; через год – $2,7 \pm 2,6$ нг/мл, $p = 0,001$ и $0,02$ соответственно в сравнении с уровнем до трансплантации (рис. 27).

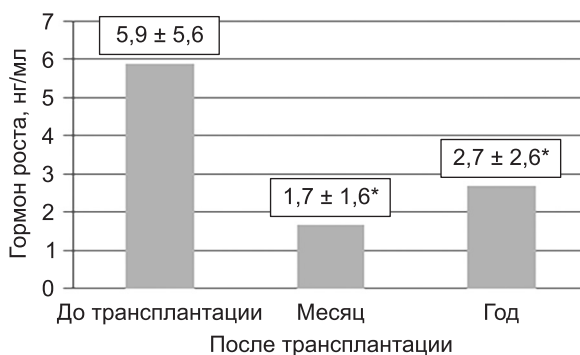


Рис. 27. Динамика концентрации гормона роста в крови детей после родственной трансплантации печени
(* – $p < 0,02$ в сравнении с уровнем до трансплантации)

Через год после трансплантации печени антропометрические показатели детей улучшились и находились в диапазоне 25–75 перцентилей (SDS–1; SDS+1) у 47 детей, у 5 детей – в диапазоне 3–25 перцентилей (SDS–1); физическое развитие всех детей было гармоничным. Рост детей из исследуемой группы достоверно коррелировал с концентрацией гормона роста ($r = 0,55$, $p = 0,01$).

Уровень общего и свободного ИФР-1 после трансплантации печени повысился и через месяц составил $88,9 \pm 59,1$ мкг/л и $0,6 \pm 0,3$ мкг/л соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях в сравнении с уровнем до операции). Через год после трансплантации уровень общего и свободного ИФР-1 составил $77,4 \pm 45,2$ мкг/л и $0,4 \pm 0,2$ мкг/л соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях в сравнении с уровнем до операции) (рис. 28).

У реципиентов печени через месяц после трансплантации концентрация свободного ИФР-1 не отличалась, а концентрация общего ИФР-1 была выше, чем у здоровых детей ($p = 0,77$, $p = 0,02$ соответственно).

Концентрация РАРР-А у детей через месяц после трансплантации печени составила $109,0 \pm 49,5$ мМЕ/л, что достоверно ниже данного по-

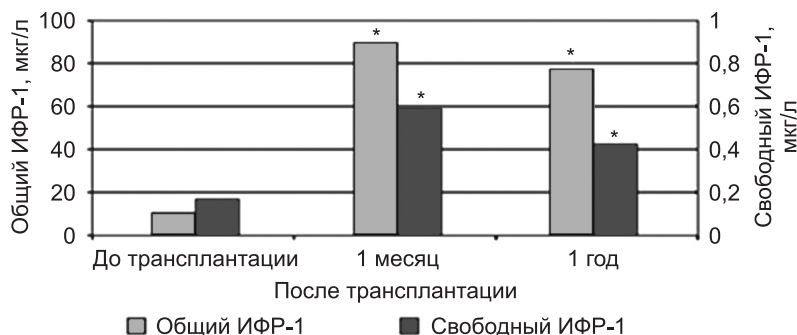


Рис. 28. Динамика уровней общего и свободного ИФР-1 в крови детей после трансплантации печени
 (* – $p < 0,001$ в сравнении с уровнем до трансплантации)

казателя до операции ($170,7 \pm 102,3$ мМЕ/л, $p = 0,001$). Через год после трансплантации печени концентрация РАРР-А также была ниже, чем до операции ($112,7 \pm 56,6$ мМЕ/л, $p = 0,001$) (рис. 29).

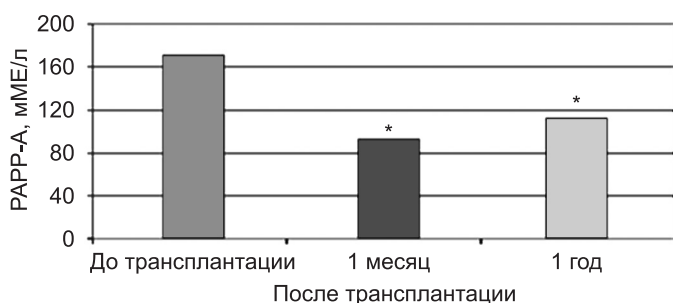


Рис. 29. Динамика уровня РАРР-А в крови детей – реципиентов печени после трансплантации (* – $p = 0,001$ в сравнении с уровнем до трансплантации)

Уровень РАРР-А у реципиентов печени через месяц или через год после операции не отличался от такового у здоровых детей ($107,2 \pm 32,7$ мМЕ/л, $p = 0,80$ в обоих случаях).

Выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем свободного ИФР-1 и концентрацией РАРР-А через месяц после трансплантации печени ($r = 0,83$; $p < 0,001$). Уровень общего ИФР-1 не коррелировал с концентрацией РАРР-А.

Динамика уровня ИФР-1 в крови детей после трансплантации печени от не совместимого по группе крови донора. В отсутствие совместимых по группе крови доноров единственным возможным вариантом спасения жизни становится использование АВ0-несовместимых доно-

ров, однако влияние трансплантации печени детям от не совместимых по группе крови доноров на различные системы организма исследовано недостаточно.

До операции среднее содержание общего ИФР-1 у пациентов, которым был пересажен фрагмент печени от совместимого (AB0c) ($n = 111$) и от не совместимого (AB0н) ($n = 29$) по группе крови донора, не различалось ($23,5 \pm 23,5$ и $21,2 \pm 21,2$ мкг/л соответственно, $p = 0,70$); пациенты не различались также по возрасту и полу ($p = 0,96$ и $p = 0,60$ соответственно).

Средний уровень ИФР-1 у пациентов с антигрупповыми антителами (в титре более 1/8) до операции составлял $32,6 \pm 27,6$ мкг/л и не отличался от такового в группе пациентов без антител – $22,3 \pm 21,6$ мкг/л, $p = 0,4$.

Через месяц после трансплантации уровень ИФР-1 у пациентов, которым пересадили печень от совместимого по группе крови донора, повысился в среднем до $92,1 \pm 77,8$ мкг/л и не отличался от такового у пациентов, перенесших трансплантацию от AB0-несовместимого донора ($131,2 \pm 106,7$ мкг/л, $p = 0,09$) (рис. 30). Уровень ИФР-1 у пациентов с антигрупповыми антителами также повысился через месяц после трансплантации ($152,5 \pm 150,4$ мкг/л, $p = 0,03$) и не отличался от такового у пациентов без антител ($95,9 \pm 77,0$ мкг/л, $p = 0,3$).

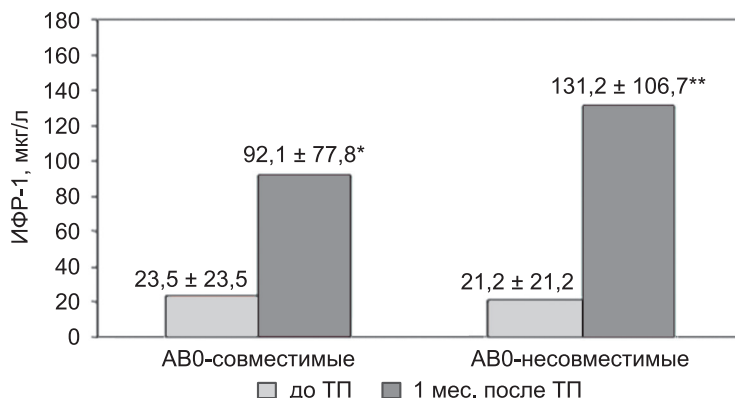


Рис. 30. Динамика уровней ИФР-1 через месяц после трансплантации печени детям от донора, совместимого и не совместимого по группе крови

(* – $p = 0,01$; ** – $p = 0,03$ в сравнении с уровнем до трансплантации)

Через год после трансплантации уровень ИФР-1 был значительно выше исходного, как у реципиентов, которым был пересажен фрагмент печени от совместимого ($82,0 \pm 60,7$ мкг/л, $p < 0,005$), так и у детей, которым был пересажен фрагмент печени от не совместимого по группе крови донора ($91,2 \pm 77,8$ мкг/л, $p = 0,03$). Уровень ИФР-1 не различался у пациентов обеих групп ($p = 0,80$) (рис. 31).

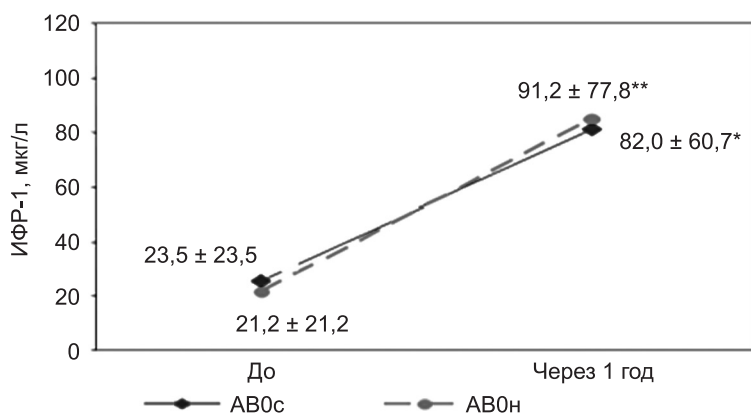


Рис. 31. Динамика уровней ИФР-1 через год после трансплантации печени детям от донора, совместимого (AB0c) и не совместимого (AB0n) по группе крови (* – $p = 0,005$; ** – $p = 0,03$ в сравнении с уровнем до трансплантации)

Увеличение среднего содержания ИФР-1 через год после трансплантации имело место у пациентов с антигрупповыми антителами ($104,7 \pm 67,5$ мкг/л, $p < 0,005$) и у пациентов без антител ($84,7 \pm 63,7$ мкг/л, $p < 0,005$). Различия между группами также не было ($p = 0,5$).

Таким образом, восстановление уровня регулятора роста ИФР-1 достигается в равной степени при трансплантации печени от совместимого или не совместимого по группе крови донора, что является дополнительным аргументом в пользу безопасности трансплантации печени детям раннего возраста от донора, не совместимого по группе крови.

Результаты, представленные в настоящем разделе, показали, что у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы наблюдается повышенный уровень ГР, который сочетается с задержкой роста и веса, что обусловлено снижением уровня ИФР-1 в крови. Содержание ГР не коррелирует с антропометрическими показателями, но ассоциировано с показателем тяжести заболевания печени PELD. Уровень ИФР-1 в крови пациентов с заболеваниями печени не коррелирует с содержанием ГР и концентрацией PAPP-A. Трансплантация печени детям с циррозом печени сопровождается улучшением антропометрических показателей при восстановлении гормональной системы ГР-ИФР-1, причем независимо от совместимости пациента с донором печени по системе AB0.

Результаты настоящей работы показали, что у детей раннего возраста с заболеваниями гепатобилиарной системы наблюдается иммунный и гормональный дисбаланс, который выражается в изменении уровней в крови биомаркеров: снижении – TGF- β 1, sCD40L и ИФР-1 и повышении ГР. Содержание исследованных маркеров зависит от этиологии и тяжести за-

болевания печени. Трансплантация печени детям сопровождается полной или частичной нормализацией уровней биомаркеров. Полученные данные позволяют сделать заключение о значимости биомаркеров регуляции иммунного гомеостаза в патогенезе дисфункции печени и разработать подходы к прогнозированию, диагностике, индивидуальному подбору иммуносупрессивной терапии и персонифицированному ведению пациентов.

Выводы

1. У детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей, синдрома Алажилля и болезни Байлера уровень TGF- β 1 в плазме крови ($6,5 \pm 5,0$ нг/мл) ниже, чем у здоровых детей того же возраста ($p = 0,001$), не связан с полом, возрастом детей, индексом PELD (показателем тяжести заболевания печени), лабораторными показателями биохимического и общего анализа крови. Содержание TGF- β 1 в крови коррелирует со степенью тяжести фиброза печени ($r = 0,33$, $p = 0,01$): у пациентов с фиброзом 2-й и 3-й степени его уровень выше, а при фиброзе 4-й степени (циррозе) ниже, чем у пациентов с минимальными признаками (1-я степень) фиброза, что может отражать связь TGF- β 1 с процессом фиброгенеза.
2. Трансплантация печени сопровождается повышением концентрации TGF- β 1 в крови детей-реципиентов; через год его уровень выше, чем до трансплантации ($p = 0,002$). Частота развития дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде коррелирует с содержанием TGF- β 1 до трансплантации: у пациентов с уровнем ниже $2,0$ нг/мл риск развития дисфункции выше ($RR = 5,0 \pm 0,7$; 95% ДИ: 1,6–18,5).
3. Уровень TGF- β 1 после трансплантации не коррелирует с концентрацией такролимуса в крови детей – реципиентов печени, но связан с индивидуально подбираемой дозой препарата, необходимой для достижения его целевой концентрации: у реципиентов с уровнем TGF- β 1 ниже порогового значения ($6,5$ нг/мл) достоверно выше вероятность потребности в более высокой дозе ($RR = 1,41 \pm 0,13$; 95% ДИ: 1,10–1,83).
4. У детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы количество CD34/CD45+кл в крови выше, чем у здоровых взрослых ($p = 0,01$), не зависит от пола и массы тела детей, но достоверно коррелирует с показателями синтетической функции печени (содержанием альбумина, $r = 0,64$), активности воспаления (уровнем С-реактивного белка, $r = -0,69$), концентрацией гемоглобина ($r = 0,70$) и числом эритроцитов крови ($r = 0,73$).

5. Трансплантация фрагмента печени детям от родственных доноров не сопровождается мобилизацией CD34/CD45+кл в периферическую кровь. Частота развития дисфункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде связана с содержанием CD34/CD45+кл в крови до трансплантации ($r = -0,59$): у пациентов с осложнениями, сопровождающимися дисфункцией трансплантата, число CD34/CD45+кл ниже ($p = 0,045$), чем у пациентов с неосложненным течением посттрансплантационного периода.
6. Уровень sCD40L в плазме крови детей с атрезией и гипоплазией желчевыводящих путей ($2,1 \pm 1,2$ нг/мл) ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых детей. Содержание sCD40L не связано с величиной рутинных биохимических показателей и параметрами системы гемостаза, но негативно коррелирует с процентным содержанием лимфоцитов крови ($r = -0,22$).
7. Трансплантация печени сопровождается повышением концентрации sCD40L в плазме крови детей-реципиентов. Содержание sCD40L связано с особенностями течения посттрансплантационного периода: развитие острого отторжения сопровождается увеличением уровня sCD40L. У детей с исходным уровнем sCD40L в крови больше 3,5 нг/мл риск развития вторичной дисфункции трансплантата выше ($RR = 3,6 \pm 0,4$; 95% ДИ: 1,7–7,6).
8. У детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы уровень гормона роста выше, а ИФР-1 – ниже, чем у здоровых детей того же возраста ($p = 0,001$, $p = 0,001$ соответственно). Содержание гормона роста не коррелирует с уровнем ИФР-1 в крови, ростом и весом пациентов, но связано с показателем, отражающим тяжесть заболевания печени по шкале PELD ($r = 0,62$, $p = 0,001$).
9. Трансплантация печени детям приводит к увеличению содержания ИФР-1 и снижению уровня гормона роста в плазме крови ($p = 0,001$, $p = 0,001$ соответственно). Трансплантация печени детям с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы сопровождается улучшением антропометрических показателей пациентов, связанных с нормализацией соотношений компонентов гормональной системы гормон роста – ИФР-1: концентрация гормона роста в крови коррелирует с ростом ребенка ($r = 0,55$, $p = 0,01$).

Практические рекомендации

На этапе дооперационного обследования у детей – реципиентов печени уровень TGF- β 1 в крови менее 2 нг/мл может быть негативным предиктором развития дисфункции трансплантата печени в раннем послеоперационном периоде.

Через месяц после трансплантации уровень TGF- β 1 ниже 6,5 нг/мл может служить прогностическим признаком потребности в более высокой дозе иммуносупрессанта такролимуса через год после трансплантации.

Исходный уровень sCD40L более 3,5 нг/мл позволяет прогнозировать риск развития вторичной дисфункции трансплантата в результате различных осложнений. У реципиентов печени при наличии соответствующей клинической картины и изменений лабораторных показателей обнаружение в плазме крови высокого уровня sCD40L можно использовать в качестве дополнительного признака, указывающего на развитие острого отторжения.

Измерение уровня ГР и ИФР-1 в плазме крови у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы может использоваться для оценки тяжести нарушений физического развития до трансплантации печени и верификации восстановления гормонального звена, регулирующего рост, после операции.

При обследовании реципиентов печени в отдаленные сроки после трансплантации определение уровней sCD40L, гормона роста и ИФР-1 может быть использовано для мониторинга течения посттрансплантационного периода.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Курабекова Р.М., Цирульников О.М., Шевченко О.П. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток при трансплантации и резекции печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т. XII. – № 4. – С. 86–92.
2. Shevchenko O.P., Tsiurulnikova O.M., Gichkun O.E., Kurabekova R.M., Ammosov A.A., Gautier S.V. Plasma levels of soluble CD30 and CD40L in pediatric patients after liver transplantation // *21st IFCC Congress*, 15–19 May, 2011, Berlin, Germany, Book of Abstract. – P. 593.
3. Gautier S.V., Tsiurulnikova O.M., Gichkun O.E., Kurabekova R.M., Ammosov A.A., Shevchenko O.P. Elevated plasma levels of soluble CD30 and CD40L are associated with graft dysfunction in pediatric liver recipients // *6th IPTA Congress*, June 25–28, 2011, Montreal, Canada. Abstract № 650145.
4. Шевченко О.П., Цирульников О.М., Курабекова Р.М., Луговская С.А., Наумова Е.В., Муратова Н.Ш. и др. Динамика содержания CD34/CD45-позитивных клеток в периферической крови пациентов после ортотопической трансплантации и резекции доли печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2011. – Т. XIII. – № 3. – С. 8–15.
5. Gautier S.V., Shevchenko O.P., Tsiurulnikova O.M., Kurabekova R.M., Lugovskaya S.A., Naumova E.V. et al. Concentration of CD34/CD45 Positive Cells in Peripheral Blood of Pediatric Patients before and after Living Donor Liver Transplantation // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 94. – № 10S. – P. 1202.

6. *Shevchenko O.P., Tsirulnikova O.M., Gichkun O.E., Kurabekova R.M., Ammosov A.A., Gautier S.V.* Plasma levels of soluble CD30 and CD40L in pediatric patients after liver transplantation // *Advances in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Berlin/Boston: De Gruyter, 2012. – P. 124–127.
7. Курабекова Р.М., Луговская С.А., Наумова Е.В., Цирульников О.М., Цирульникова И.Е., Гичкун О.Е. и др. Анализ связи количества гемопоэтических стволовых клеток в крови с лабораторными показателями состояния гепатобилиарной системы у детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2012. – Т. 57. – № 7. – С. 28–31.
8. *Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Poptsov V.N., Kuncovich N.V., Khalilulin T.A., Lugovskaya S.A. et al.* CD34/CD45 positive cells concentration in peripheral blood of heart recipients before and after heart transplantation // *Transplant International*. 2013. – Vol. 26. – P. 216.
9. *Shevchenko O.P., Tsirulnikova O.M., Kurabekova R.M., Lugovskaya S.A., Naumova E.V., Tsirulnikova I.E. et al.* Living donor liver transplantation in pediatric patients: bone marrow stem cell count correlates with soluble CD40L level // *Pediatric Transplantation*. – 2013. – Vol. 17. – P. 105.
10. *Shevchenko O.P., Tsirulnikova O.M., Tsirulnikova I.E., Gichkun O.E., Kuncovich N.V., Kurabekova R.M. et al.* Plasma levels of growth factors and immune biomarkers in pediatric patients after AB0-incompatible living donor liver transplantation // *Transplant International*. – 2013. – Vol. 26. – P. 181.
11. Шевченко О.П., Курабекова Р.М., Наумова Е.В., Луговская С.А., Спирина Е.А., Попцов В.Н. и др. Связь содержания CD34/CD45-позитивных клеток в крови реципиентов сердца и концентрации биомаркеров риска васкулопатии трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2013. – Т. XV. – № 2. – С. 44–49.
12. Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Олефиренко Г.А., Курабекова Р.М., Апанасенко Н.В., Шевченко А.О. и др. Предиiktивное значение предсуществующих аутоантител против HLA // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2013. – Т. XV. – № 4. – С. 16–23.
13. *Shevchenko A.O., Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Stakhanova E.A.* Triple biomarker index added to the troponin test improves laboratory diagnosis of acute coronary syndromes // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 887.
14. *Shevchenko O.P., Kuncovich N.V., Shevchenko A.O., Kurabekova R.M., Khalilulin T.A., Muminov I.I. et al.* (2014). Association Between Plasma Level of Soluble Receptor for Advanced Glycation and End Products and Biomarkers of Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Recipients // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2014. – Vol. 33. – № 4S. – P. 135.
15. Курабекова Р.М., Цирульников О.М. Инсулиноподобный фактор роста-1 // *Биомаркеры в лабораторной диагностике*. – М.: Триада, 2014. – С. 250–254.
16. Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульников О.М., Цирульникова И.Е., Олефиренко Г.А., Готье С.В. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ при

- трансплантации печени детям раннего возраста // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 4. – С. 27–32.
17. Шевченко О.П., Цирульников О.М., Цирульникова И.Е., Курабекова Р.М., Олефиренко Г.А., Степанова О.И. и др. Динамика инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) при трансплантации печени детям от донора, не совместимого по группе крови // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 2. – С. 46–51.
 18. Gautier S.V., Shevchenko O.P., Tsiurlikova O.M., Kurabekova R.M., Lugovskaya S.A., Naumova E.V. et al. The hematopoietic stem cell number in the peripheral blood of pediatric recipients correlates with the outcome after living donor liver transplantation // *Pediatr Transplant*. – 2015. – Vol. 19. – № 5. – С. 531–537.
 19. Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Lugovskaya S.A., Naumova E.V., Shevchenko A.O., Dolgov V.V. Plasma level of CD40L correlates with circulating CD34/CD45 cell number after heart transplantation in ischemic patients // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2015. – Vol. 53. – P. S1193.
 20. Shevchenko O.P., Tsiurlikova O.M., Kurabekova R.M., Tsiurlikova I.E., Olefirenko G.A., Gautier S.V. Plasma level of transforming growth factor β 1 in pediatric liver transplantation: clinical correlations // *Transplant International*. – 2015. – Vol. 28. – P. 227.
 21. Курабекова Р.М., Бельченков А.А., Олефиренко Г.А., Макарова Л.В., Кангизер А.А., Шевченко О.П. Опыт автоматизации работы научно-исследовательской лаборатории с использованием стандартной лабораторной информационной системы // *Лаборатория*. – 2015. – Т. – № 3. – С. 19–22.
 22. Курабекова Р.М., Цирульников И.Е., Олефиренко Г.А., Макарова Л.В., Шевченко О.П. Трансформирующий фактор роста β 1 при заболеваниях печени // *Лаборатория*. – 2015. – Т. – № 3. – С. 9–10.
 23. Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульников О.М. Трансформирующий фактор роста β 1 при трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 3. – С. 76–82.
 24. 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.
 25. Шевченко О.П., Цирульников О.М., Курабекова Р.М., Цирульникова И.Е., Олефиренко Г.А., Готье С.В. Уровень трансформирующего фактора роста β 1 в плазме крови детей – реципиентов печени и его связь с функцией трансплантата // *Иммунология*. – 2015. – Т. 36. – № 6. – С. 343–347.
 26. Gautier S.V., Tsiurlikova O.M., Kurabekova R.M., Tsiurlikova I.E., Gichkun O.E., Shevchenko O.P. Pediatric living donor liver transplantation: correlation plasma level of transforming growth factor beta-1 with tacrolimus dosage but not with its concentration // *Transplantation*. – 2016. – Vol. 100. – S575.
 27. Kurabekova R., Tsiurlikova I., Olefirenko G., Gichkun O., Mozheyko N., Tsiurlikova O. et al. Transforming growth factor beta 1 blood level relates with liver

disease etiology and fibrosis severity in pediatric liver recipients // *Transplantation*. – 2016. – Vol. 100. – S574.

28. Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Можейко Н.П., Цирульникова И.Е., Монахов А.Р. и др. Уровень трансформирующего фактора роста бета 1 связан с тяжестью врожденных заболеваний печени у детей раннего возраста // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – № 3. – С. 16–21.
29. Шевченко О.П., Курабекова Р.М., Цирульникова О.М. Биомаркеры иммунной толерантности при трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – № 3. – С. 137–144.
30. Шевченко О.П., Курабекова Р.М., Цирульникова О.М. Роль трансформирующего фактора роста β 1 при заболеваниях печени // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2017. – Т. 62. – № 3. – С. 161–164.
31. Курабекова Р.М., Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Можейко Н.П., Цирульникова И.Е., Олефиренко Г.А. Связь уровня трансформирующего фактора роста β 1 с фиброзом печени у детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 221–225.

Патенты и базы данных

1. Патент 2602302. Российская Федерация. G. N. МПК51 G01N 33/49. Способ подбора режима иммуносупрессии после трансплантации печени детям раннего возраста. Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Цирульникова И.Е., Макарова Л.В., Олефиренко Г.А. и др. Заявитель и патентообладатель Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Оpubл. 20.11.2016. Бюл. № 32.
2. Патент 2603461. Российская Федерация. G. N. МПК51 G01N 33/49. Способ подбора режима иммуносупрессии после трансплантации печени детям раннего возраста. Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Цирульникова И.Е., Макарова Л.В., Олефиренко Г.А. и др. Заявитель и патентообладатель Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Оpubл. 27.11.2016. Бюл. № 33.
3. Патент 2619216. Российская Федерация. G. N. МПК51 G01N 33/49. Способ подбора режима иммуносупрессии детям раннего возраста в отдаленном периоде после трансплантации печени. Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Цирульникова И.Е., Макарова Л.В., Олефиренко Г.А. и др. Заявитель и патентообладатель Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Оpubл. 12.05.2017. Бюл. № 14.
4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620210. 06.02.2015. Биомаркеры у детей – реципиентов печени. Курабекова Р.М.,

Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Олефиренко Г.А., Гичкун О.Е., Цирульникова И.Е. и др.

5. Свидетельство о гос. регистрации базы данных № 2015620209. 06.02.2015. Биомаркеры у реципиентов сердца. Шевченко О.П., Курабекова Р.М., Шевченко А.О., Олефиренко Г.А., Макарова Л.В., Муминов И.И. и др.

Список сокращений

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ИФА	– иммуноферментный анализ
НП	– неоптерин
СРБ	– С-реактивный белок
АПК	– антигенпрезентирующие клетки
ГГТ	– γ-глутамилтрансфераза
ГР	– гормон роста
ГСК	– гемопоэтические стволовые клетки
ДИ	– доверительный интервал
ИЛ	– интерлейкин
ИФР-1	– инсулиноподобный фактор роста 1
ТП	– трансплантация печени
ТСПН	– терминальная стадия печеночной недостаточности
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНЦТИО	– Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
ЦМВ	– цитомегаловирусная инфекция
ЩФ	– щелочная фосфатаза
CD (cluster of differentiation)	– кластер дифференцировки
CD34/CD45+	– CD34/CD45-позитивные клетки
CD40L	– CD40-лиганд
sCD40L	– растворимая форма CD40L
HLA (human leukocyte antigen)	– лейкоцитарный антиген человека

MHC (major histocompatibility complex)	– главный комплекс гистосовместимости
NFAT (nuclear factor of activated T cells)	– ядерный фактор активированных Т-клеток
TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1)	– трансформирующий фактор роста бета
RR (related risk)	– относительный риск

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

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Аксенова А.В., Шевченко О.П.

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

В настоящее время, несмотря на эффективность современной медикаментозной терапии, а также методов реваскуляризации и ресинхронизации миокарда, заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) остается высокой и среди населения РФ, и во всем мире. Согласно данным крупных эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, распространенность терминальной ХСН в РФ составляет 2,1% взрослого населения (2,4 млн человек). Смертность в течение первого года у пациентов с терминальной ХСН составляет 12%, даже при условии их лечения в специализированном стационаре [Мареев В.Ю. и соавт., 2013].

Ортопическая трансплантация сердца (ТС) в настоящее время является единственным эффективным и радикальным методом лечения терминальной стадии ХСН [Hullin R., 2014]. В последние годы не только многократно увеличилось число трансплантаций, выполняемых в нашей стране, но и улучшились показатели качества и продолжительности жизни реципиентов сердца [Готье С.В. и соавт., 2015].

Одним из наиболее грозных осложнений как в ранние, так и в отдаленные сроки после трансплантации, остается острое клеточное и гуморальное (антителоопосредованное) отторжение [Готье С.В. и соавт., 2014, 2015; Yusen R.D. et al., 2015]. Диагностика указанных осложнений осуществляется по результатам исследований эндомиокардиальных биоптатов.

В последнее десятилетие активно ведется поиск неинвазивных (малоинвазивных) методов исследования для ранней доклинической диагностики, персонификации лечения осложнений у реципиентов сердца [Шевченко А.О. и соавт., 2015, Crespo-Leiro M.G. et al., 2015; Wang T.G. et al., 2011]. Измерение концентрации в крови ряда специфических молекул –

биомаркеров, может быть полезным для понимания патогенетических основ процессов, происходящих в организме реципиента.

В числе первых обнаруженных биомаркеров, концентрация которых в плазме крови предположительно связана с выраженностью морфологических признаков острого отторжения трансплантата, был неоптерин – индикатор активации макрофагов [Шевченко О.П. и соавт., 2009]. В последующих исследованиях рассматривалась роль таких биомаркеров, как NT-proBNP (мозговой натрийуретический пептид), тропонинов, маркеров неоангиогенеза (плацентарный фактор роста-1, PlGF-1), костимуляции Т-клеток – растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L) и др. в развитии отторжения трансплантированного сердца [Lupón J. et al., 2013; Battes L.C. et al., 2015].

Несмотря на определенные успехи в этой области, целесообразность использования биомаркеров по отдельности или в составе комплексных тестов для диагностики посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца не доказана; необходимы исследования их диагностической эффективности.

Цель исследования

Определить диагностическую значимость биомаркеров неоангиогенеза, костимуляции Т-лимфоцитов и ремоделирования миокарда при остром отторжении трансплантированного сердца и сформировать комплексный лабораторный тест для диагностики острого отторжения сердечного трансплантата.

Задачи исследования

1. У реципиентов сердца оценить связь содержания в плазме крови биомаркеров неоангиогенеза – фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB); костимуляции Т-лимфоцитов – растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L); ремоделирования миокарда – стимулирующего фактора роста (ST2) с клиническими, демографическими и лабораторными данными.
2. Определить связь уровней биомаркеров, определяемых в плазме крови у реципиентов сердца в день проведения эндомиокардиальной биопсии, с наличием гистологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения трансплантата.
3. Провести сравнительный анализ связи уровней биомаркеров с наличием гистологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.

4. Определить пороговую концентрацию ST2, значимую для диагностики острого отторжения трансплантированного сердца.
5. Провести сравнительный анализ диагностического значения комбинированных тестов, включающих, помимо ST2, sCD40L, PDGF-BB и VEGF-A, при остром отторжении сердечного трансплантата.

Научная новизна

Впервые на основании результатов комплексного анализа концентраций биомаркеров (sCD40L, PDGF-BB, VEGF-A и ST2), потенциально значимых в патогенезе повреждения трансплантата, охарактеризована связь уровня исследуемых биомаркеров в плазме крови, взятой в день проведения эндомиокардиальной биопсии, с наличием гистологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения трансплантата сердца.

Новыми являются данные о связи уровня ST2 в плазме крови с наличием острого клеточного отторжения трансплантированного сердца, а уровня PDGF-BB – с острым антителоопосредованным отторжением.

Впервые определена диагностически значимая концентрация ST2 (19,7 нг/мл) при остром (клеточном и антителоопосредованном) отторжении трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации.

На основании сравнительного анализа диагностического значения сочетаний биомаркеров сформирован комплексный тест (ST2 + PDGF-BB), позволяющий выявлять пациентов с повышенным риском (в 4,6 раза) острого отторжения пересаженного сердца в отдаленные сроки после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Выявленная связь содержания стимулирующего фактора (ST2) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) в плазме крови реципиентов сердца с наличием гистологических и/или иммуногистохимических признаков острого отторжения трансплантата указывает на патогенетическую роль указанных биомаркеров в развитии посттрансплантационных осложнений.

Важным для практического использования является рассчитанное диагностически значимое в отношении острого отторжения трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации пороговое значение концентрации ST2.

Измерение уровней ST2 и PDGF-BB может быть использовано в качестве малоинвазивного лабораторного индикатора для выявления реципиентов сердца с острым отторжением в отдаленные сроки после трансплантации.

Методология и методы исследования

В исследовании представлен сравнительный анализ концентраций биомаркеров, определяемых в плазме крови реципиентов сердца, взятой в день проведения эндомиокардиальной биопсии, в различные сроки после трансплантации. Охарактеризована связь уровней биомаркеров с наличием и выраженностью гистологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения. Для определения уровней биомаркеров были использованы мультиплексная технология, сочетающая принципы проточной флуорометрии и иммуноферментного анализа, а также классический иммуноферментный анализ. Для обобщения и оценки результатов исследования применялись статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень ST2 в плазме крови достоверно различается у реципиентов сердца с наличием признаков острого клеточного отторжения и без таковых; уровень PDGF-BB достоверно различается у реципиентов с наличием признаков острого гуморального отторжения и реципиентов без таковых.
2. ST2 обладает диагностической значимостью в отношении острого отторжения трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации.
3. PDGF-BB и sCD40L не обладают самостоятельной диагностической значимостью в отношении острого отторжения трансплантированного сердца, но их использование в составе комбинированного теста с ST2 повышает диагностическую значимость последнего. Наилучшими диагностическими характеристиками обладает комбинированный тест, включающий ST2 и PDGF-BB.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, и зарубежных журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, получены два патента РФ на изобретения.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 201 пациент с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) в возрасте от 15 до 71 (в среднем 46 ± 13) года, из них 166 (82,6%) – мужчины и 35 (17,4%) – женщины, которым

в период с 2007-го по 2017 год в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова была выполнена трансплантация сердца. У 130 реципиентов до ТС была диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 71 – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Отбор больных, их обследование и лечение проводились в специализированных отделениях НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую комбинацию ингибиторов кальциневрина (такролимус) и цитостатиков (микофенолата мофетил или микофеноловая кислота), а также в зависимости от сроков после операции и состояния пациента преднизолон перорально.

Все пациенты проходили плановое обследование, включающее сбор и анализ жалоб, 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 первой ЭМБ проводилось в раннем послеоперационном периоде – на 5–7-е сутки после ТС, затем на 17–20-е сутки. В последующем проводился контроль ЭМБ при плановом клинико-лабораторном обследовании или по показаниям в соответствии с рекомендациями Российского трансплантологического общества. Верификацию острого клеточного отторжения производили на основании гистологического, гуморального – иммуногистохимического исследования эндомикардиальных биоптатов.

В качестве материала для исследования концентрации биомаркеров использовали плазму венозной крови реципиентов сердца, взятой в день проведения эндомикардиальной биопсии. Концентрацию фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB), растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) измеряли одномоментно в одном образце с использованием технологии xMAP с помощью сформированной для настоящего исследования мультиплексной панели, составленной на основе наборов реагентов Simplex ProcartaPlex™ (Affymetrix, США). Для детекции результатов мультиплексных анализов использована двухлазерная система и цифровая обработка сигналов (Luminex Corporation, США); для обработки результатов – программное обеспечение xPONENT 3.1. Измерение концентрации ST2 проводили с использованием набора реагентов Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay (США) для количественного определения. Тест основан на методе твердофазного иммуноферментного анализа.

Анализ чувствительности и специфичности, подбор оптимального порога отсечения и выбор теста с наилучшей диагностической силой проводили при помощи ROC-анализа. Кроме ROC-анализа для оценки диагностической значимости биомаркеров использовали показатель относительного риска.

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). Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Для представления параметрических данных использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), верхние и нижние границы 95% доверительного интервала (95% ДИ); для описания непараметрических переменных использовались медиана и интерквартильный размах (интервал между 25 и 75% процентилями). Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики: при сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Вилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни, медианный критерий, критерий Краскела–Уоллиса, критерий упорядоченных альтернатив Джонкхиера–Терпстра. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Анализ связи уровней sCD40L, PDGF-BB, VEGF-A и ST2 в плазме крови с клиническими и лабораторными данными реципиентов сердца

Результаты анализа концентраций sCD40L, PDGF-BB, VEGF-A, ST2 в плазме крови реципиентов сердца представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты анализа концентраций биомаркеров в плазме крови реципиентов сердца

Биомаркеры	Концентрация	
	Медиана	Интерквартильный размах
sCD40L, пг/мл	19,8	2,4; 64,0
PDGF-BB, пг/мл	2583,8	1628,5; 3720,3
VEGF-A, пг/мл	176,3	111,7; 282,4
ST2, нг/мл	34,7	20,4; 63,9

Распределение концентраций исследуемых биомаркеров носило непараметрический характер, поэтому данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [I и IV квартили].

Среди обследованных реципиентов сердца у 130 до трансплантации была диагностирована дилатационная кардиомиопатия, у 71 – ишемиче-

ская болезнь сердца. У 32 пациентов была диагностирована артериальная гипертония (АГ) до ТС, у 9 пациентов – сахарный диабет (СД) II типа. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) было в анамнезе у 14 пациентов.

Уровень исследуемых биомаркеров не зависел от возраста пациентов, наличия до трансплантации СД II типа, АГ, перенесенного ОНМК. Уровни VEGF-A и ST2 выше у мужчин по сравнению с женщинами (рис. 1).

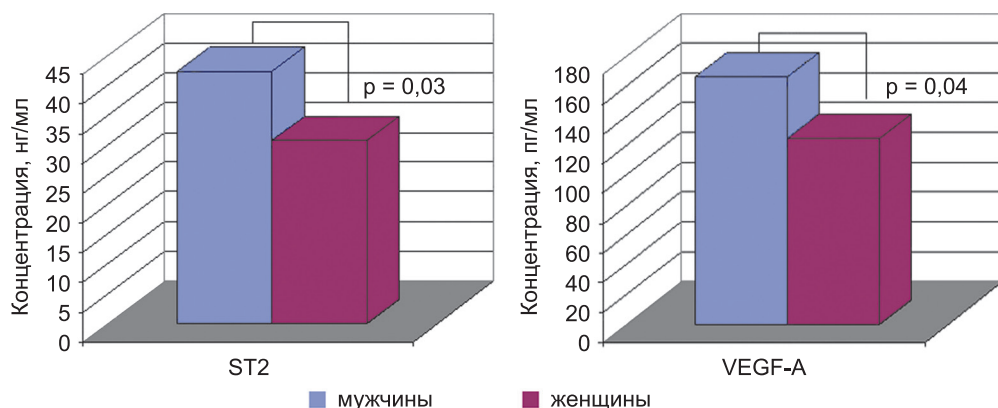


Рис. 1. Сравнительный анализ концентрации ST2 и VEGF-A у мужчин и женщин

Уровень ST2 зависит от этиологии сердечной недостаточности до ТС: концентрация ST2 у мужчин с ДКМП выше, чем у мужчин с ИБС (рис. 2).

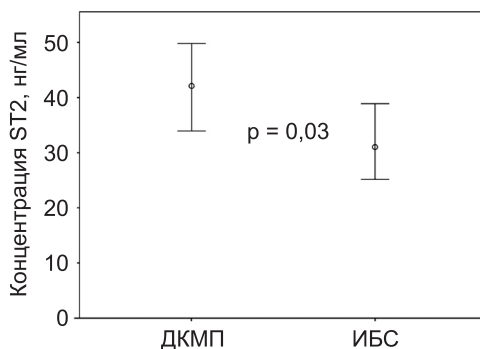


Рис. 2. Сравнительный анализ концентрации ST2 у мужчин с ДКМП и ИБС

Анализ связи уровней исследуемых биомаркеров с данными рутинных лабораторных исследований показал, что уровни PDGF-BB, sCD40L, VEGF-A коррелируют с количеством тромбоцитов ($r = 0,40$, $r = 0,45$, $r =$

0,37 соответственно, $p = 0,0$). Концентрации ST2 и VEGF-A отрицательно коррелировали с количеством эритроцитов ($r = -0,44$, $r = -0,34$ соответственно, $p = 0,01$), уровнем гемоглобина ($r = -0,42$, $r = -0,37$ соответственно, $p = 0,0$), относительным количеством лимфоцитов ($r = -0,33$, $r = -0,38$ соответственно, $p = 0,001$) и положительно – с относительным числом сегментоядерных нейтрофилов ($r = 0,45$, $r = 0,34$ соответственно, $p = 0,0$). Выявлена умеренная отрицательная корреляция концентрации ST2 с количеством моноцитов ($r = -0,49$, $p = 0,0$). Была выявлена умеренная отрицательная связь между концентрацией PDGF-BB и уровнем холестерина ($r = -0,46$, $p = 0,03$), а также между концентрацией ST2 и содержанием общего белка ($r = -0,40$, $p = 0,0$).

Уровни sCD40L, PDGF-BB, VEGF-A коррелировали между собой, а уровень ST2 был независим от уровней других анализов.

Исследование связи уровней sCD40L, PDGF-BB, VEGF-A и ST2 с наличием и выраженностью гистологических и иммуногистохимических признаков отторжения трансплантированного сердца

С целью определения связи концентрации биомаркеров с наличием и выраженностью гистологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения был проведен сравнительный анализ содержания маркеров в двух группах. Первая группа, далее обозначаемая «Без отторжения», включала 130 реципиентов сердца (111 мужчин, 85,4%), у которых по результатам 151 эндомикардиальной биопсии не было выявлено ни гистологических, ни иммуногистохимических признаков острого отторжения. Вторая группа включала 85 реципиентов сердца (64 мужчины, 75,3%) с гистологическими признаками острого клеточного отторжения и/или с иммуногистохимическими признаками острого антителоопосредованного отторжения по результатам исследования 118 эндомикардиальных биоптатов и была условно обозначена «С отторжением».

Медиана концентрации ST2 составила 43,9 нг/мл в группе «С отторжением» и была достоверно выше, чем в группе «Без отторжения» (28,6 нг/мл, $p = 0,0$) (табл. 2).

Уровни PDGF-BB и VEGF-A в плазме крови реципиентов сердца не различались в двух сравниваемых группах. Различия в концентрации sCD40L в группах «Без отторжения» и «С отторжением» носили характер тенденции и не достигали статистической значимости.

Для исключения влияния гендерных различий и этиологии сердечной недостаточности на полученные результаты был проведен сравнительный анализ концентраций ST2 у мужчин и женщин, а также у пациентов с ДКМП и ИБС до ТС по отдельности в группах «Без отторжения» и «С отторжением». Анализ показал, что концентрация ST2 достоверно

Таблица 2

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров в плазме крови в группах пациентов «Без отторжения» и «С отторжением»

Биомаркеры	Концентрация Медиана [Интерквартильный размах]		Достоверность различий (p)
	«Без отторжения»	«С отторжением»	
sCD40L, пг/мл	11,4 [2,4; 49,8]	26,8 [2,4; 70,8]	0,2
PDGF-BB, пг/мл	2498,3 [1481,0; 3584,6]	2606,9 [1859,0; 3896,5]	0,5
VEGF-A, пг/мл	174,9 [111,7; 270,0]	177,7 [113,7; 300,6]	0,9
ST2, нг/мл	28,6 [18,0; 50,5]	43,9 [29,7; 80,8]	0,0

выше у пациентов «С отторжением» независимо от пола и диагноза до трансплантации.

Гистологические признаки острого клеточного отторжения (ОКО) обнаружены в 97 биоптатах (у 74 реципиентов сердца). Иммуногистохимические признаки антителоопосредованного отторжения (AMR) выявлены

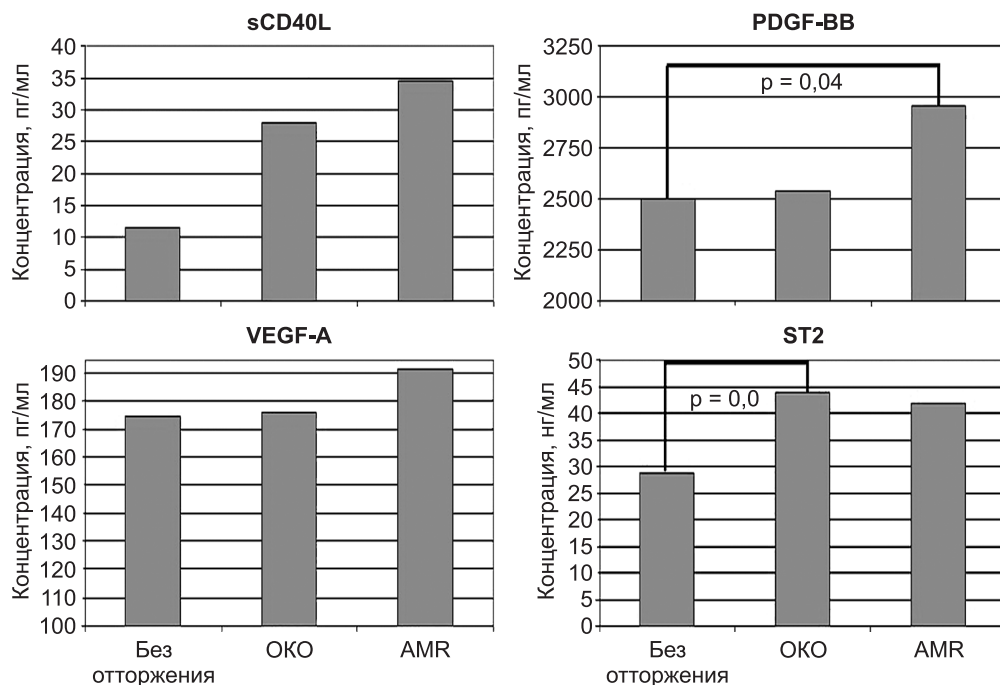


Рис. 3. Сравнительный анализ концентрации биомаркеров (медианы) при различных видах отторжения трансплантированного сердца

в 13 биоптатах (у 10 реципиентов). Сочетание признаков ОКО и AMR обнаружено в 8 биоптатах (у 7 реципиентов).

Содержание ST2 в плазме крови, определяемое в день взятия эндомиокардиального биоптата, выше у реципиентов сердца с наличием гистологических признаков острого клеточного отторжения ($p = 0,0$), а содержание PDGF-BB выше у реципиентов с наличием иммуногистохимических признаков острого гуморального отторжения ($p = 0,04$) (рис. 3).

Сравнительный анализ уровней биомаркеров у реципиентов сердца с различной степенью выраженности ОКО не выявил достоверных различий в концентрациях исследуемых аналитов. Обнаружена тенденция к более высокому содержанию всех четырех маркеров у пациентов с ОКО степени 3А по сравнению с пациентами со степенью 1А.

Оценка диагностической значимости биомаркеров при остром отторжении трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации

В первый год после ТС было исследовано 185 образцов плазмы крови, взятой в день проведения ЭМБ у 132 пациентов, из них 101 мужчина (76,5%), в отдаленные сроки (более года) – 84 образца плазмы крови у 69 пациентов, из них 59 мужчин (85,6%) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ концентрации биомаркеров в различные сроки после ТС

Биомаркеры	Концентрация Медиана [Интерквартильный размах]		Достоверность различий (p)
	Первый год	Более 1 года	
sCD40L, пг/мл	17,4 [2,4; 50,4]	26,8 [2,4; 69,9]	0,31
PDGF-BB, пг/мл	2571,7 [1580,0; 3665,0]	2755,3 [1867,3; 3846,1]	0,66
VEGF-A, пг/мл	184,8 [111,5; 309,3]	163,7 [112,9; 230,2]	0,1
ST2, нг/мл	45,5 [30,9; 78,7]	18,5 [14,8; 26,6]	0,0

Медианы концентраций sCD40L, PDGF-BB и VEGF-A в эти периоды достоверно не различались. Уровень ST2 был достоверно выше в первый год после ТС, чем в отдаленные сроки.

В отдаленные сроки после трансплантации уровень ST2 оказался достоверно выше у пациентов с наличием гистологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения, чем без таковых ($p = 0,001$). Имела место тенденция к более высокому уровню PDGF-BB у реципиен-

тов сердца с наличием признаков острого отторжения, однако эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,06$).

Сравнение диагностической значимости исследуемых анализов в качестве маркеров острого отторжения трансплантированного сердца в отдаленные сроки после ТС определяли с помощью анализа площади под характеристической кривой ROC (табл. 4).

Таблица 4

Значения площади под кривыми ROC изучаемых биомаркеров

Маркер	Площадь под кривой ROC, ед ²	Достоверность*, p
sCD40L	$0,483 \pm 0,071$ [0,344–0,622]	0,811
PDGF-BB	$0,600 \pm 0,064$ [0,475–0,725]	0,149
VEGF-A	$0,420 \pm 0,070$ [0,282–0,558]	0,255
ST2	$0,740 \pm 0,061$ [0,620–0,861]	0,001

Примечание. * – вероятность того, что площадь под кривой ROC $> 0,5$.

Анализ показал, что величина значения площади под кривой ROC достоверно превышала 0,5 только у ST2, следовательно, можно рассматривать последний в качестве потенциального биомаркера острого отторжения трансплантированного сердца. На рис. 4 представлена ROC-кривая ST2.

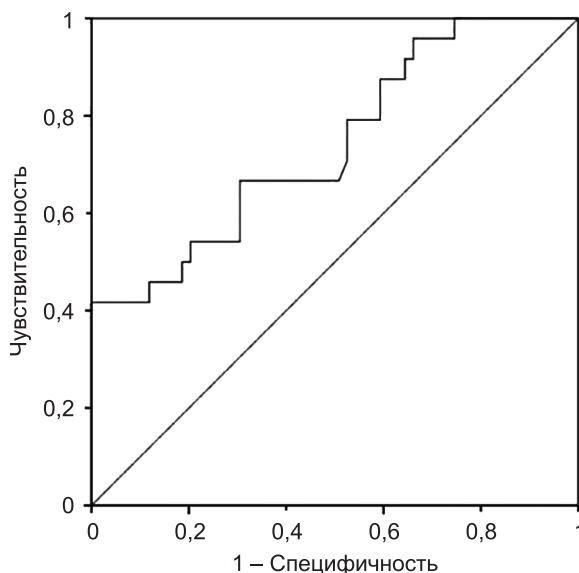


Рис. 4. ROC-кривая ST2 при остром отторжении трансплантированного сердца в отдаленные сроки после ТС

Расчеты показали, что площадь под ROC-кривой ST2 составила $0,740 \pm 0,061$ [0,620–0,861] и достоверно отличалась от 0,5 ($p = 0,001$).

Диагностически значимый пороговый уровень ST2 для диагностики острого отторжения трансплантированного сердца в отдаленные сроки определяли по оптимальному сочетанию значений чувствительности и специфичности. Пороговый уровень находили в точке пересечения кривых чувствительности и специфичности на графике зависимостей этих статистических показателей от концентрации биомаркера в крови (рис. 5).

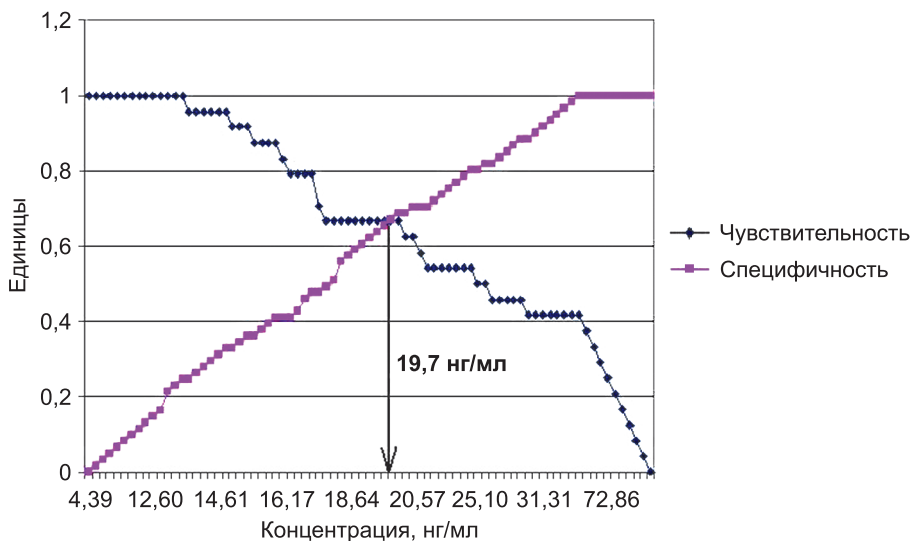


Рис. 5. Определение диагностически значимого порогового значения ST2 при отторжении трансплантированного сердца в отдаленные сроки после ТС

Пороговое значение ST2, значимое для диагностики острого отторжения, составило 19,7 нг/мл. Уровень ST2 выше порогового значения был у 30 пациентов через год после ТС, из них у 13 (43,3%) развилось отторжение. Уровень ST2 ниже порогового значения был у 46 пациентов в отдаленные сроки после ТС, из них у 8 (17,4%) развилось отторжение.

Были рассчитаны пороговые значения для sCD40L, VEGF-A и PDGF-BB (26,8; 155,2 и 2915,4 пг/мл соответственно). Определение пороговых значений данных биомаркеров хотя и не имело самостоятельной диагностической значимости в отношении острого отторжения трансплантированного сердца, однако в дальнейшем использовалось для сравнительного анализа диагностической эффективности комплексных тестов.

Относительный риск наличия признаков острого отторжения у пациентов с уровнем ST2 выше порогового значения оказался равен $2,6 \pm 0,4$

[95% ДИ 1,3–5,4], чувствительность и специфичность составили 67 и 66% соответственно. Относительный риск наличия острого отторжения у пациентов с уровнем PDGF-BB выше порогового был равен $1,7 \pm 0,4$ [95% ДИ 0,8–3,3]; влияние концентрации PDGF-BB на диагностику острого отторжения не было статистически значимым. Уровни sCD40L и VEGF-A не были связаны с наличием острого отторжения трансплантата сердца.

Сравнительная оценка диагностической значимости комплексных тестов, включающих сочетания биомаркеров

Сравнительный статистический анализ комбинаций тестов показал их различную диагностическую эффективность в отношении острого отторжения трансплантированного сердца. Низкой диагностической значимостью в отношении отторжения трансплантированного сердца обладали: комбинация всех четырех биомаркеров (sCD40L, PDGF-BB, VEGF-A и ST2); сочетание sCD40L + PDGF-BB + VEGF-A; sCD40L + PDGF-BB; sCD40L + VEGF-A; PDGF-BB + VEGF-A, PDGF-BB + VEGF-A + ST2. Для следующих комбинаций (панелей) биомаркеров: VEGF-A + ST2, sCD40L + VEGF-A + ST2, sCD40L + ST2, sCD40L + PDGF-BB + ST2; величина относительного риска была более 2,6, однако доверительный интервал включал единицу и значение показателя (RR) было недостоверным (табл. 5).

Наибольшей диагностической значимостью обладала панель, состоящая из двух биомаркеров: ST2 и PDGF-BB. Вероятность наличия признаков острого отторжения у пациентов с уровнем и ST2, и PDGF-BB, превышающим их пороговые значения, была в 4,6 раза выше, чем у пациентов с концентрацией этих маркеров ниже пороговых значений ($RR = 4,6 \pm 0,6$ [95% ДИ 1,5–14,6], чувствительность – 75% и специфичность – 74%). Уровень и ST2, и PDGF-BB выше их пороговых значений был выявлен у 17 пациентов через год после ТС, из них у 9 (52,9%) развилось отторжение. Уровень и ST2, и PDGF-BB ниже их пороговых значений был выявлен у 26 пациентов в отдаленные сроки, из них только у трех (11,5%) развилось отторжение. Таким образом, использование двух биомаркеров в одном тесте увеличивало чувствительность и специфичность метода диагностики острого отторжения трансплантата сердца.

Диагностически значимый пороговый уровень ST2, рассчитанный отдельно для острого клеточного отторжения трансплантированного сердца в отдаленные сроки, был равен 19,5 нг/мл. Уровень ST2 выше порогового значения был у 27 пациентов, из них у 8 (29,6%) развилось острое клеточное отторжение. Уровень ST2 ниже порогового значения был у 42 пациентов в отдаленные сроки после ТС, из них у 5 (11,9%) развилось острое клеточное отторжение. Пороговые значения концентрации sCD40L

Таблица 5

**Диагностические характеристики панелей биомаркеров
в отношении острого отторжения трансплантированного сердца**

Маркеры	Относительный риск (RR)	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
sCD40L + VEGF-A	$0,8 \pm 0,4$	0,4	1,7	48	45
sCD40L + PDGF-BB + VEGF-A	$1,1 \pm 0,5$	0,4	2,7	50	52
PDGF-BB + VEGF-A	$1,2 \pm 0,5$	0,5	3,1	54	53
sCD40L + PDGF-BB	$1,3 \pm 0,4$	0,6	3,1	53	57
sCD40L + PDGF-BB + VEGF-A + ST2	$1,8 \pm 0,8$	0,34	8,7	60	60
PDGF-BB + VEGF-A + ST2	$2,0 \pm 0,8$	0,4	9,6	60	63
VEGF-A + ST2	$2,6 \pm 0,6$	0,8	8,5	70	62
sCD40L + VEGF-A + ST2	$3,0 \pm 0,7$	0,7	12,2	75	61
sCD40L + ST2	$3,0 \pm 0,6$	0,9	10,0	70	76
sCD40L + PDGF-BB + ST2	$3,3 \pm 0,8$	0,8	14,7	67	72
PDGF-BB + ST2	$4,6 \pm 0,6$	1,5	14,6	75	74

и PDGF-BB для диагностики острого клеточного отторжения составили 29,2 и 2896,4 пг/мл соответственно. Результаты оценки диагностической значимости ST2, а также панелей тестов, включающих его комбинации с sCD40L и PDGF-BB, приведены в табл. 6.

Относительный риск наличия морфологических признаков острого клеточного отторжения у реципиентов сердца с уровнем ST2 выше порогового значения оказался равен $2,5 \pm 0,5$ [95% ДИ 1,0–6,1], чувствительность и специфичность составили 65 и 64% соответственно. Наибольшей диагностической значимостью при остром клеточном отторжении также обладала панель, состоящая из двух биомаркеров: ST2 и PDGF-BB. Вероятность наличия признаков острого клеточного отторжения у реципиентов сердца с уровнем и ST2, и PDGF-BB, превышающим их пороговые значения, была выше, чем у пациентов с концентрацией этих маркеров ниже пороговых значений ($RR = 3,9 \pm 0,6$ [95% ДИ 1,2–12,8]), чувствительность – 70% и специфичность – 73%).

Результаты настоящей работы показали, что биомаркер ремоделирования миокарда – стимулирующий фактор роста ST2 обладает диагностической значимостью в отношении острого отторжения пересаженного сердца в отдаленные сроки после трансплантации. Использование тром-

Таблица 6

**Диагностические характеристики ST2 и комплексных тестов
при остром клеточном отторжении трансплантата сердца**

Маркеры	Относительный риск	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Чувствительность	Специфичность
ST2	2,5 ± 0,5	1,0	6,1	65	64
sCD40L + ST2	2,9 ± 0,6	0,9	9,5	67	68
sCD40L + PDGF-BB + ST2	2,8 ± 0,8	0,6	13,5	60	72
PDGF-BB + ST2	3,9 ± 0,6	1,2	12,8	70	73

боцитарного фактора роста PDGF-BB в комбинации с ST2 повышает диагностическую значимость последнего. Комплексный тест PDGF-BB + ST2 может служить скрининговым диагностическим методом выявления острого отторжения в отдаленные сроки после трансплантации сердца.

Выводы

1. Концентрация sCD40L и PDGF-BB в плазме крови реципиентов сердца не зависит от возраста, пола пациентов, диагноза до трансплантации; уровни ST2 и VEGF-A у мужчин выше, чем у женщин; концентрация ST2 выше у пациентов с ДКМП, чем с ИБС. Концентрации sCD40L, PDGF-BB, VEGF-A коррелируют между собой, а содержание ST2 не зависит от уровней других аналитов.
2. Содержание ST2 в плазме крови, определяемое в день взятия эндомикардиального биоптата, выше у реципиентов сердца с наличием гистологических признаков острого клеточного отторжения ($p = 0,0$), а содержание PDGF-BB выше у реципиентов с наличием иммуногистохимических признаков острого гуморального отторжения ($p = 0,04$). Уровень sCD40L и VEGF-A не различается у реципиентов сердца с наличием признаков острого отторжения и без таковых.
3. В первый год после трансплантации содержание ST2, sCD40L, PDGF-BB и VEGF-A в плазме крови достоверно не различается между реципиентами сердца с острым отторжением и без такового. В отдаленные сроки после трансплантации уровень ST2 достоверно выше у пациентов с наличием гистологических и иммуногисто-

химических признаков острого отторжения, чем без таковых ($p = 0,001$) и является значимым для диагностики острого отторжения трансплантированного сердца.

4. Диагностически значимая пороговая концентрация ST2 для острого отторжения трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации составляет 19,7 нг/мл; для острого клеточного отторжения – 19,5 нг/мл. При уровне биомаркера, превышающем найденное пороговое значение, вероятность наличия признаков острого отторжения у реципиентов сердца выше в 2,6 раза ($RR = 2,6 \pm 0,4$ [95% ДИ 1,3–5,4]), чем у пациентов с уровнем ниже порогового значения; вероятность наличия признаков острого клеточного отторжения у реципиентов сердца выше в 2,5 раза ($RR = 2,5 \pm 0,5$ [95% ДИ 1,0–6,1]).
5. Комбинированные тесты, включающие PDGF-BB, sCD40L и VEGF-A, не обладают диагностической значимостью в отношении острого отторжения трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации; сочетание тестов на PDGF-BB и sCD40L с тестом на ST2 повышает диагностическую значимость последнего. Наилучшими диагностическими характеристиками обладает комплексный тест, включающий ST2 и PDGF-BB. У реципиентов с уровнями и ST2, и PDGF-BB, превышающими их пороговые значения ($>19,7$ нг/мл и $>2915,4$ пг/мл), вероятность наличия признаков острого отторжения трансплантированного сердца выше в 4,6 раза, чем у пациентов с уровнями этих биомаркеров ниже пороговых значений ($RR = 4,6 \pm 0,6$ [95% ДИ 1,5–14,6]).

Практические рекомендации

Контроль уровней биомаркеров неангиогенеза, воспаления и ремоделирования миокарда может быть использован для выявления пациентов с наличием признаков острого отторжения трансплантированного сердца, персонификации терапии и оценки ее эффективности.

Измерение в плазме крови уровней ST2 позволяет выявлять реципиентов сердца с высокой вероятностью наличия признаков острого отторжения в отдаленные сроки после трансплантации.

Определение в крови концентрации PDGF-BB, дополнительно к определению уровня ST2, может способствовать улучшению диагностики острого отторжения трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шевченко А.О., Улыбышева А.А., Великий Д.А., Ефимова А.В., Зубкова Е.А., Шевченко О.П. ST2 у пациентов с сердечной недостаточностью и реципиентов сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Т. XVIII. – С. 56.
2. Шевченко О.П., Улыбышева А.А., Аксенова А.В., Можейко Н.П., Стаханова Е.А., Донцов В.В., Никитина Е.А., Шевченко А.О. Диагностическое значение тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB и ST2 при отторжении трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Т. XVIII. – № 4. – С. 71–76.
3. Аксенова А.В., Улыбышева А.А., Гичкун О.Е., Стаханова Е.А., Олефиренко Г.А., Шевченко А.О., Можейко Н.П., Шевченко О.П. Пороговые концентрации PDGF-BB и ST2, диагностически значимые при остром отторжении трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2017. – Т. XIX. – С. 80–81.
4. Гичкун О.Е., Улыбышева А.А., Аксенова А.В., Можейко Н.П., Шевченко А.О., Великий Д.А., Макарова Л.В., Шевченко О.П. Величина концентрации ST2 в плазме крови связана с выраженностью морфологических признаков острого отторжения трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2017. – Т. XIX. – С. 78–79.
5. Шевченко О.П., Аксенова А.В., Улыбышева А.А., Можейко Н.П., Никитина Е.А., Орлов В.И., Стаханова Е.А., Шевченко А.О. Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2017. – Т. XIX. – № 2. – С. 27–33.
6. Gautier S., Shevchenko A., Mozheiko N., Gichkun O., Aksenova A., Ulybysheva A., Orlov V., Salikhova G., Shevchenko O. Plasma ST2 before and after heart transplantation // *Transplant International.* – 2017. – Vol. 30. – P. 224.
7. Gautier S., Shevchenko A., Mozheiko N., Gichkun O., Aksenova A., Stakhanova K., Nikitina E., Bolshakova K., Shevchenko O. Biomarkers' panels including ST2: diagnostic efficacy in patients with rejection in the long time after heart transplantation // *Transplant International.* – 2017. – Vol. 30. – P. 223.

Патенты

1. Патент 2614726. Российская Федерация. МПК51 G01N 33/53. Способ скрининговой диагностики острого клеточного отторжения трансплантированного сердца. Шевченко О.П., Стаханова Е.А., Можейко Н.П., Ильинский И.М., Шевченко А.О., Ефимова А.В., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Опубл. 28.03.2017. Бюл. № 10.
2. Патент 2618404. Российская Федерация. МПК51 G01N 33/68. Способ скрининговой диагностики острого клеточного отторжения трансплантированного сердца. Шевченко О.П., Стаханова Е.А., Можейко Н.П., Ильинский И.М.,

Шевченко А.О., Ефимова А.В., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель
Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова. Опубл. 03.05.2017. Бюл. № 13.

Список сокращений

БКАПС	–	болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ДКМП	–	дилатационная кардиомиопатия
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	коронароангиография
ОКО	–	острое клеточное отторжение
ТС	–	трансплантация сердца
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЭМБ	–	эндомиокардиальная биопсия
AMR	–	гуморальное (антителоопосредованное) отторжение
ST2	–	стимулирующий фактор роста
PDGF-BB	–	фактор роста тромбоцитов
sCD40L	–	растворимая форма лиганда CD40
VEGF-A	–	факторы роста эндотелия сосудов-A
RR	–	относительный риск

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ФРАГМЕНТА ПЕЧЕНИ

Константинов В.К., Готье С.В.

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

Трансплантация печени с использованием прижизненного донора в педиатрической практике зарекомендовала себя как надежный метод лечения детей, страдающих диффузными и нерезектабельными очаговыми болезнями печени [Готье С.В., 2014]. Важным аспектом трансплантации является безопасность оперативного вмешательства для донора, поскольку здоровый человек подвергается операции с присущим риском развития возможных физических и психологических нарушений [Trotter J.F., 2005]. Руководящим принципом в трансплантологии должно быть сохранение здоровья прижизненных органных доноров и необходимость последующего их наблюдения, чтобы потенциальные неблагоприятные последствия прижизненного органоного донорства не могли оказать негативного влияния на здоровье и жизнь донора [W.H.O., 2010].

Одной из тенденций развития современной трансплантологии является рассмотрение ее не только как экстраординарного метода лечения, направленного на спасение жизни пациента, но и как рутинной практики, направленной на улучшение ее качества [Шкомова Е.М., 2016]. Традиционно критериями эффективности лечения в клинических исследованиях являются физикальные и инструментальные данные и лабораторные показатели, однако они не отражают самочувствия пациента и особенностей его функционирования в повседневной жизни, поэтому оценка пациентом собственного состояния является важным показателем здоровья [Шевченко Ю.Л., 2007]. Физические и психологические характеристики донора определяют исход операции как у самого донора, так и у реципиента [Ефанов Е.Г., 2006].

В последние годы изучение показателя качества жизни (КЖ) с помощью разработанных опросников все чаще становится предметом клинических исследований в силу более адекватной оценки состояния здоровья пациентов и эффективности применяемых методов лечения [Колпакова Е.В., 2000]. Раньше всех проблемой качества жизни стали занимать-

ся социологи. Интерес к качеству жизни пациентов возник позже, когда врачи стали все больше осознавать, что объективное уменьшение патологических изменений не обязательно сопровождается улучшением самочувствия пациента [Аронов Д.М., 2002].

Оценка качества жизни – это перспективное направление клинической медицины, предоставляющее возможность уточнить состояние здоровья пациента, выбрать более рациональный подход к лечению, и что самое главное, составить представление о его эффективности по параметрам, которые находятся на стыке профессионального подхода врачей и субъективной точки зрения пациента [Осмонбекова Н.С., 2012].

В литературе существуют различные определения качества жизни. Большинство исследователей сходятся в определении понятия здоровья, данном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): «Здоровье – это абсолютное физическое, социальное и психологическое благополучие» [W.H.O., 1996]. Однако общепринятого определения качества жизни не существует. По определению А.А. Новик и соавт. [Новик А.А., 1999], «качество жизни – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии». В современной зарубежной медицинской литературе широко используется термин «Health Related Quality of Life» (HRQL) – «Качество жизни, связанное со здоровьем» [Новик А.А, 2000; Bullinger M., 1997].

В данное время изучение качества жизни является важным инструментом для оценки результатов не только оперативного, но и консервативного и симптоматического лечения [Новик А.А., 2006].

Цель исследования

Оценить качество жизни родственных доноров фрагмента печени в отдаленном послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Изучить качество жизни родственных доноров в отдаленные сроки после резекции фрагмента печени.
2. Оценить безопасность резекции фрагмента печени у родственных доноров с позиции качества жизни.
3. Оценить влияние пола, возраста, времени, прошедшего с момента операции, и объема резекции печени на качество жизни родственных доноров фрагмента печени в отдаленные сроки после операции.
4. Провести сравнительный анализ показателей качества жизни родственных доноров фрагмента печени с показателями качества жизни здоровых людей.

Научная новизна

Впервые на примере и результатах анализа большой выборки наблюдений в условиях одного клинического центра выполнена оценка качества жизни родственных доноров фрагмента печени. Получены новые данные о здоровье родственных доноров фрагмента печени в отдаленные сроки после операции с позиции качества жизни. Новыми являются данные об отсутствии влияния пола, возраста, времени, прошедшего с момента операции, и объема резекции печени на параметры качества жизни прижизненных доноров фрагмента печени. Показана необходимость изучения качества жизни у родственных доноров фрагмента печени для комплексной оценки их здоровья в отдаленные сроки после операции. Впервые произведена сравнительная оценка состояния качества жизни прижизненных (родственных) доноров фрагмента печени и молодых здоровых людей. Показана эффективность использования опросника SF-36 (Health Status Survey) для комплексной оценки здоровья прижизненных доноров фрагмента печени. Продемонстрирована возможность объективного сравнения полученных результатов с другими исследованиями, в которых в качестве инструмента был применен опросник SF-36.

Практическая значимость

В работе представлены методики определения качества жизни для родственных доноров фрагмента печени, способы расчета числовых показателей и их интерпретация. Дана оценка основным параметрам качества жизни прижизненных доноров фрагмента печени. Установлено, что прижизненное донорство фрагмента печени не оказывает значимого влияния на параметры качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде. Проведенная работа подтверждает высокую безопасность резекции фрагмента печени у прижизненного донора. Результатом исследования служит материал, включающий подробную оценку последствий резекции фрагмента печени для донора с позиции качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде.

Положения, выносимые на защиту

- Величина показателя физического компонента здоровья родственных доноров фрагмента печени в отдаленные сроки после операции преобладает над значением психологического показателя.
- Прижизненное органное донорство не приводит к снижению физического и психологического показателей качества жизни родственных доноров фрагмента печени в отдаленные сроки после операции.

- Качество жизни родственных доноров фрагмента печени в отдаленные сроки после операции соответствует качеству жизни здоровых людей.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургического отделения № 1 и хирургического отделения № 2 ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование включено 100 родственных доноров фрагмента печени, обследованных и оперированных в ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в период с января 2009 года по декабрь 2014 года. Исследуемые доноры были включены в исследование методом случайной выборки из общего числа оперированных за указанный период. Всего за период с января 2009 года по декабрь 2014 года донорами стали 314 человек. Распределение количества родственных доноров по дате операции представлено на рис. 1.

Медиана периода наблюдения составляет 5 лет. Среди доноров было 42 мужчины и 58 женщин. Возрастной диапазон – от 19 до 47 лет; средний возраст $32 \pm 5,7$ года. Распределение родственных доноров фрагмента печени по возрасту представлено на рис. 2.

Степень родства: все доноры были кровными родственниками для реципиентов: 48 – мать, 32 – отец, 10 – тетя, 10 – дядя (рис. 3).

Левосторонняя латеральная секторэктомия выполнена 86 донорам. Правосторонняя гемигепатэктомия выполнена в 14 случаях. Данные представлены на рис. 4.

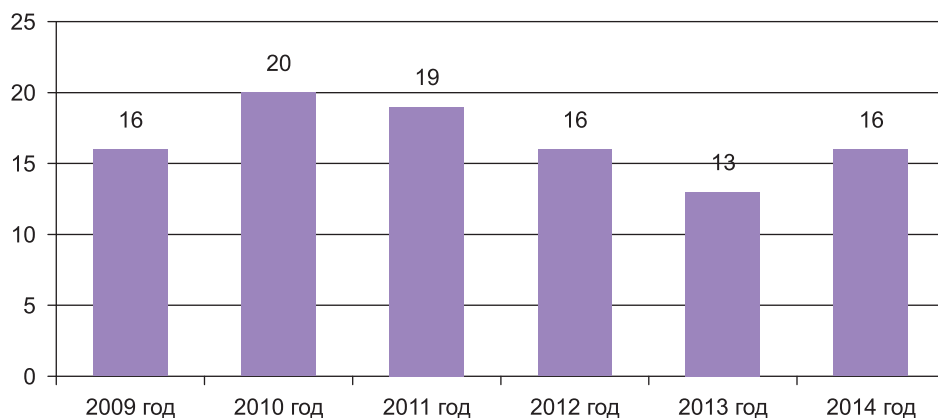


Рис. 1. Распределение количества родственных доноров по году операции

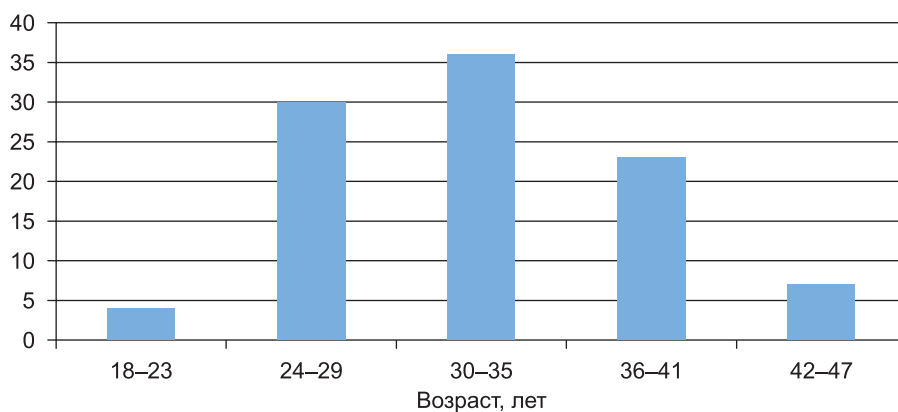


Рис. 2. Распределение родственных доноров фрагмента печени по возрасту

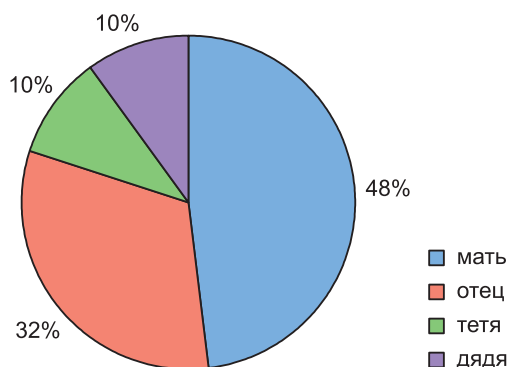


Рис. 3. Распределение родственных доноров по степени родства

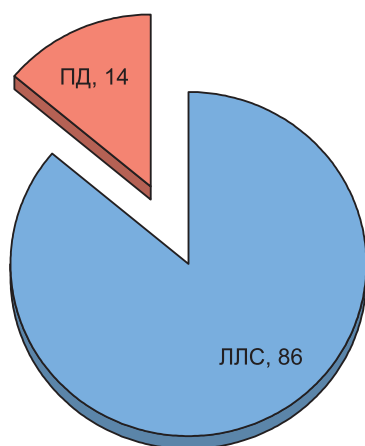


Рис. 4. Распределение родственных доноров по объему резекции печени

Инструментом исследования послужил опросник SF-36. Опрос производился следующими способами: самостоятельное заполнение донором анкеты SF-36, опрос по телефону, опрос по электронной почте. Группа сравнения включает: 90 условно здоровых добровольцев. Возрастной диапазон – от 21 до 30 ($24,3 \pm 1,9$) лет. Добровольцы самостоятельно в письменном виде заполнили опросник SF-36, отвечая на вопросы. Система отбора потенциальных доноров фрагмента печени является базисом в программе трансплантации от прижизненного родственного донора. Для исключения операционных рисков для здоровья потенциальные доноры фрагмента печени проходят ряд обследований, включающих 3 основных этапа: первичная оценка, комплексное медицинское обследование, непосредственная оценка пригодности трансплантата для реципиента. На этапе первичной оценки из пула потенциальных доноров исключаются лица, не удовлетворяющие критериям по возрасту и отягощенному анамнезу. В ходе комплексного медицинского обследования потенциальный донор проходит полное лабораторное и инструментальное обследование. Данная мера позволяет в реальном времени оценить состояние здоровья донора, осуществить диагностику имеющихся заболеваний на ранних этапах, выставить противопоказания к прижизненному донорству лицам, прошедшим этап первичной оценки. На третьем этапе детально обследуют печень донора, получая информацию об объеме трансплантата, состоянии паренхимы, ангиоархитектоники, желчных протоков, степени стеатоза печени. После пройденных этапов обследования можно с высокой степенью вероятности утверждать, что резекции фрагмента печени подвергается физически здоровый человек. Таким образом, формируется выборка лиц в определенных возрастных, антропометрических

пределах и усредненная по лабораторным и инструментальным показателям. Следовательно, в данном случае исходные показатели соматического здоровья доноров могут несколько превышать средние показатели по населению в целом.

Статистическая обработка полученных результатов

Данные приведены в виде среднего значения выборки $\pm$ стандартное отклонение для групп с нормальным распределением. Если распределение в группе отличалось от нормального, то для обозначения усредненных показателей использовалась медиана, 25-й и 75-й процентиль. Для оценки значимости различий двух групп, имеющих нормальное распределение, использовался непарный критерий Стьюдента (t). Для попарного межгруппового сравнения 2 выборок, не имеющих нормального распределения, применялся критерий Манна–Уитни (несвязанные выборки). Расчеты производились в программах Microsoft Office Excel 2007, программе для статистической обработки данных Statistica. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Для произведения сложных математических расчетов была использована компьютерная модель опросника SF-36 TestSF-36byJRver.1.2. С ее помощью были рассчитаны основные и обобщенные показатели качества жизни.

Результаты исследования

В настоящей работе проанализирован уникальный опыт обследования, хирургических операций и послеоперационного периода родственных доноров фрагмента печени с последующей оценкой качества их жизни в отдаленном периоде. В настоящем исследовании мы базируемся на основании обследования 100 наблюдений родственных доноров фрагмента печени в отдаленном послеоперационном периоде. Время, прошедшее с момента операции, охватывает от 2 до 7 лет, медиана наблюдений составляет 5 лет. Объем выборки в нашей работе сопоставим с международными исследованиями и входит в десятку крупнейших общемировых исследований в данной области. На рис. 5 представлены основные исследования качества жизни доноров фрагмента печени с указанием количества доноров. Такая обширная выборка родственных доноров фрагмента печени позволяет репрезентативно оценить результаты резекции печени.

Лист анкеты SF-36 заполнялся респондентами самостоятельно и индивидуально. В табл. 1 приведены общие характеристики двух групп сравнения по количеству, полу и возрасту респондентов.

Обе группы сравнения достаточны по количеству, сопоставимы по половому различию, в группе доноров на момент опроса отсутствовали заболевания печени и желчных протоков. Более молодой возраст в группе

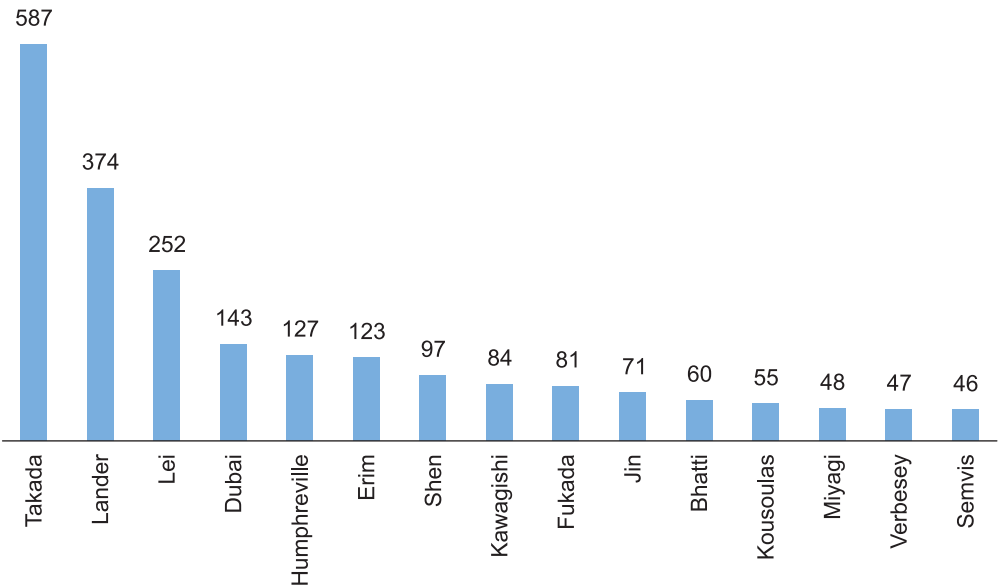


Рис. 5. Количество наблюдений, включенных в исследования качества жизни доноров печени

Сравнительная характеристика прижизненных доноров фрагмента печени и группы сравнения

Таблица 1

Параметр	Доноры	Группа сравнения
Количество, n	100	90
Пол:		
Мужчины, n (%)	42 (42)	36 (40)
Женщины, n (%)	58 (58)	54 (60)
Возраст, лет (M ± SD)	От 19 до 47 (32,2 ± 5,7)	От 21 до 30 (24,3 ± 2,0)

сравнения позволяет оптимизировать выборки, поскольку доноры исходно имеют завышенные показатели качества жизни.

Оценку результатов качества жизни начнем с демонстрации обобщенных показателей физического (PCN) и психологического (MCN) компонентов здоровья, полученных после обработки данных опросника SF-36. Результаты оценки PCN и MCN позволяют оценить в отдельности влияние на качество жизни физического и психологического благополучия (табл. 2).

Из представленных данных видно, что показатели качества жизни в обеих группах сравнения находятся на довольно высоком уровне, выше значения 50, следовательно, качество жизни респондентов можно счи-

Таблица 2

**Обобщенные показатели качества жизни прижизненных доноров
фрагмента печени и группы сравнения**

Обобщенные показатели	Доноры	Группа сравнения	p
PCN (физический компонент)	57,89 ± 3,9	56,84 ± 4,7	>0,05
MCN (психический компонент)	51,01 ± 5,4	50,64 ± 6,8	>0,05

тать высоким с преобладанием физической составляющей здоровья. Абсолютные показатели качества жизни в донорской группе незначительно превышают таковые в группе сравнения. Также разброс значений (выраженный в виде стандартного отклонения) в донорской группе меньше, чем в группе сравнения. Однако при сравнительной оценке показателей PCN и MCN в двух группах сравнения статистически достоверных различий не прослеживается, $p > 0,05$. Данное обстоятельство говорит о том, что сравниваемые группы в целом сопоставимы и схожи. При анализе полученных результатов обращает на себя внимание неравенство физического и психологического компонентов здоровья. Рассмотрим взаимосвязь между обобщенными показателями качества жизни в группе доноров: PCN = 57,89 ± 3,9; MCN = 51,01 ± 5,4. Проводя статистический анализ между двумя данными обобщенными показателями, мы обнаружили статистически значимое ($p < 0,05$) преобладание физического компонента над психологическим. В группе здоровой выборки граждан прослеживается аналогичная взаимосвязь между обобщенными показателями качества жизни ($p < 0,05$).

Оценка восьми шкал опросника SF-36

Оценим более детально показатели восьми шкал качества жизни опросника SF-36. Распределение последовательности чисел по каждой шкале отличается от нормального, целесообразнее выразить результаты через медиану и процентиля, нежели через среднее значение и стандартное отклонение (табл. 3).

Особенно высокие показатели были продемонстрированы в шкалах, отвечающих за физический компонент здоровья (PF, RP, BP), и в шкале «ролевое эмоциональное функционирование» (RE). Относительно низкие показатели затронули шкалы VT и MH, относящиеся к психологическому компоненту качества жизни. Все значения по 8 шкалам опросника находятся в удовлетворительном интервале.

Медианы значений восьми шкал качества жизни в обеих группах сравнения идентичны, что отражено на рис. 6. Однако показатели 25-го перцентиля в шкалах BP, GH, VT, RE доноров превышают таковые в группе сравнения, что наглядно отражено при сравнении рис. 7 и 8.

Таблица 3

Результаты 8 шкал качества жизни

Шкала	Доноры			Группа сравнения		
	Медиана	Проц. 25	Проц. 75	Медиана	Проц. 25	Проц. 75
PF	100	95	100	100	95	100
RP	100	100	100	100	100	100
BP	100	100	100	100	84	100
GH	82	72	92	82	65,5	92
VT	70	60	80	70	51,25	80
SF	88	75	100	88	75	100
RE	100	100	100	100	67	100
MH	72	60	80	72	60,5	84

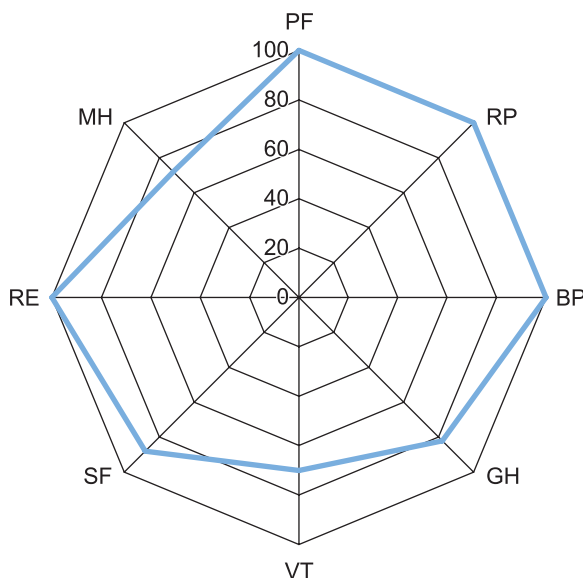


Рис. 6. Медиана значений 8 шкал опросника SF-36

Оценка шкал качества жизни

Физическое функционирование (PF). Согласно данным опросника, 85% доноров получили максимальные и субмаксимальные баллы по данной шкале (90–100). Среднее значение по шкале PF составило $94,55 \pm 9,2$, медиана 100. Статистически значимых различий между группами сравнения не прослеживается ($p > 0,05$). Физическое функционирование доноров печени находится на очень высоком уровне и идентично таковому в группе сравнения. Следовательно, выполнение донорами физических нагрузок, таких как самообслуживание, ходьба, бег, подъем тяжелых предметов, практически не вызывает затруднений.

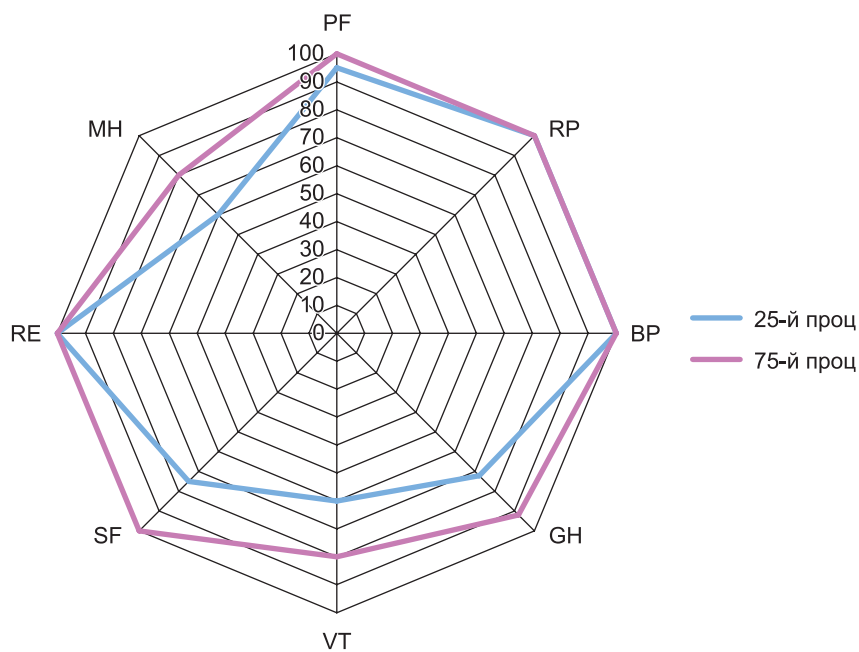


Рис. 7. Разброс значений показателей качества жизни в основной группе

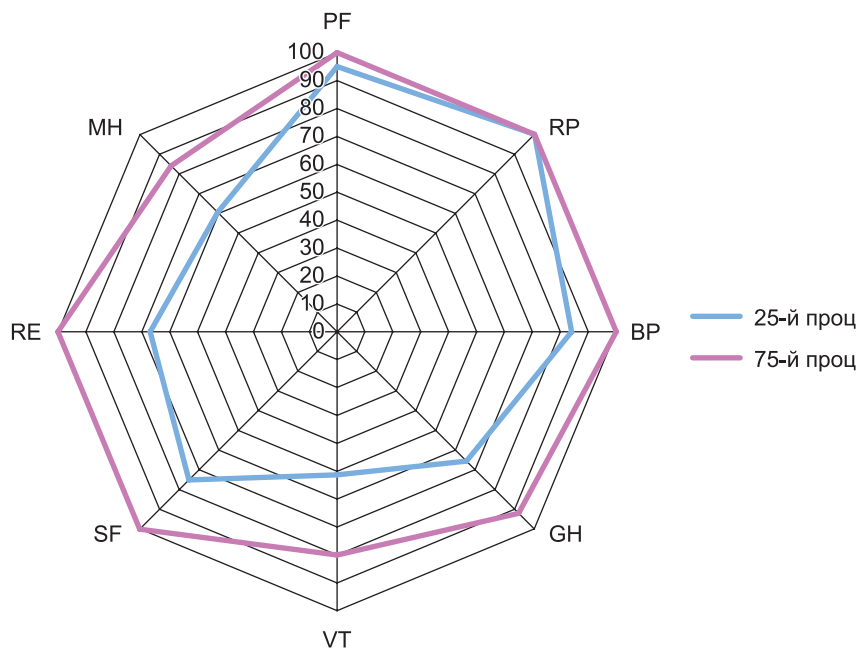


Рис. 8. Разброс значений показателей качества жизни в группе сравнения

Ролевое функционирование (RP). Согласно данным опросника, 78% доноров продемонстрировали максимальные величины (100) по шкале RP. Среднее значение по шкале RP составило $93,00 \pm 14,6$, медиана 100. Статистически значимых различий между двумя группами сравнения не прослеживается ($p > 0,05$). RP доноров достаточно высоко по своим показателям и соответствует таковому в группе сравнения. Следовательно, доноры осуществляют повседневную работу в полном объеме, также как и здоровая выборка граждан.

Шкала боли (BP). Согласно данным опросника, среднее значение по данной шкале в группе доноров составило $93,79 \pm 12,4$, медиана – 100. Статистически значимых различий между двумя группами сравнения не прослеживается ($p > 0,05$). Достаточно высокие результаты по шкале боли свидетельствуют о том, что интенсивность боли в группе доноров была несущественной и не оказывала влияния на качество их жизни. Болевые ощущения, которые могут испытывать доноры фрагмента печени в отдаленном послеоперационном периоде, не связаны с самой операцией и не превышают таковой показатель в группе сравнения.

Общее состояние здоровья (GH). Среднее значение в группе доноров по шкале GH составило $81,61 \pm 11,9$, медиана – 82. Статистически значимых различий между двумя группами не прослеживается ($p > 0,05$). Общее состояние здоровья доноры оценивают самостоятельно как хорошее. Точно такой же результат мы получили в группе сравнения, статистически значимых различий не было выявлено. Субъективное ощущение физического благополучия доноров идентично таковому среди здоровой части населения.

Согласно опроснику SF-36, обобщенный показатель физического здоровья РСН доноров в нашем исследовании равен $57,89 \pm 3,9$, для здоровой выборки граждан он составил $56,84 \pm 4,7$. Статистически значимых различий между двумя группами не прослеживается ($p > 0,05$). Сравнивая полученные показатели с исследованиями зарубежных авторов, можно увидеть весьма схожие результаты. Графически сравнение показателя РСН в различных исследованиях представлено на рис. 9.

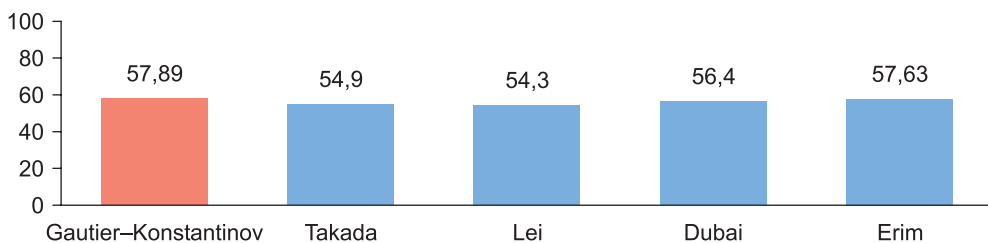


Рис. 9. Сравнение обобщенного показателя РСН в различных исследованиях

Жизнеспособность (VT). Согласно данным опросника, среднее значение для группы доноров по шкале жизнеспособности составило $69,50 \pm 13,6$, медиана – 70. Статистически значимых различий между двумя группами не прослеживается ($p > 0,05$). Шкала жизнеспособности, отражающая полноту сил и энергии доноров, находится на удовлетворительном уровне значений. Полученный результат оказался аналогичным и в группе здоровых добровольцев. Следовательно, психологическая полнота сил и энергии доноров такая же, как и у здоровой выборки граждан.

Социальное функционирование (SF). Среднее значение по шкале SF составило $84,20 \pm 15,3$, медиана – 88. Статистически значимых различий между двумя группами не прослеживается ($p > 0,05$). Следовательно, доноры не испытывают проблем в социальной адаптации, известно также, что все они возобновили прежнюю трудовую деятельность. Эмоциональное состояние доноров фрагмента печени в отдаленном послеоперационном периоде не оказывает негативного влияния на их социальную активность и общение с людьми.

Эмоциональное ролевое функционирование (RE). Согласно данным опросника, 77% доноров продемонстрировали максимальные величины (100) по шкале RE. Среднее значение по шкале RE составило $91,25 \pm 17,4$, медиана – 100. Статистически значимых различий между двумя группами не прослеживается ($p > 0,05$). RE доноров можно расценивать как отличное. Эмоциональное состояние доноров не оказывает влияния на объем и качество выполняемой повседневной работы или трудовой деятельности.

Психическое здоровье (MH). Согласно данным опросника, среднее значение для группы доноров по шкале MH составило $69,68 \pm 13,2$, медиана – 72. Статистически значимых различий между двумя группами не прослеживается ($p > 0,05$). Шкала психического здоровья доноров, отражающая степень депрессии, стресса и тревоги, находится на удовлетворительном уровне. Вероятнее всего, несколько заниженные показатели шкалы MH, которая отражает общий психоэмоциональный фон респондентов, изначально присущи населению. В нашем исследовании отдаленных результатов резекции фрагмента печени показатели шкалы MH доноров аналогичны таковым в группе сравнения. Следовательно, оперативное вмешательство не повлияло на степень стресса и депрессии у доноров в отдаленном послеоперационном периоде.

Итак, согласно опроснику SF-36, обобщенный показатель психологического здоровья MCH доноров в нашем исследовании равен $51,01 \pm 5,4$, для здоровой выборки граждан он составил $50,64 \pm 6,8$. Статистически значимых различий между двумя группами сравнения не прослеживается ($p > 0,05$). Сравнивая полученные показатели с исследованиями зарубежных авторов, можно увидеть весьма схожие результаты. Графическое сравнение показателя MCH в различных исследованиях представлено на рис. 10.

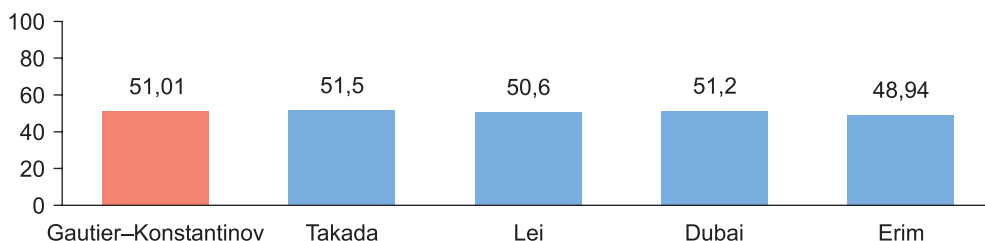


Рис. 10. Сравнение обобщенного показателя МСН в различных исследованиях

Во всех исследованиях физическая составляющая качества жизни преобладает над психологической составляющей. Данное обстоятельство объясняется тем, что доноры перед оперативным вмешательством проходят комплексное медицинское обследование, исключающее из процесса донации граждан, не удовлетворяющих по состоянию физического здоровья критериям включения. Представим также результаты по 8 шкалам опросника SF-36 нашего исследования в сравнении с исследованиями *Lei et al.* и *Dubai et al.* (рис. 11).

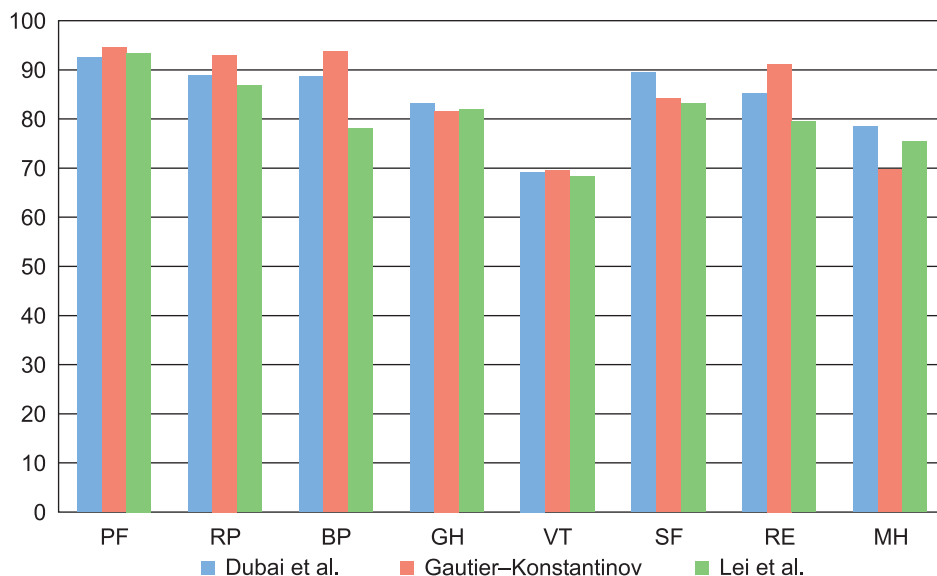


Рис. 11. Сравнительная оценка параметров качества жизни в различных исследованиях

На рис. 11 видны превосходные показатели в физическом компоненте здоровья и относительно заниженные показатели психологического здоровья доноров со стороны шкал VT и MH.

Сравнение показателей качества жизни с учетом пола респондентов

Дадим оценку качества жизни с учетом пола респондентов. В основную группу вошло 42% доноров-мужчин и 58% доноров-женщин. Результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4

Оценка качества жизни с учетом пола респондентов

Шкала	Доноры		p
	Мужчины	Женщины	
PCN	57,99 ± 3,4	57,82 ± 4,3	>0,05
MCN	51,00 ± 5,0	51,02 ± 5,7	>0,05

При статистической обработке полученного материала достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$). Качество жизни доноров в отдаленном послеоперационном периоде не зависит от пола респондентов.

Сравнение показателей качества жизни с учетом возрастного критерия

В настоящее исследование вошли доноры фрагмента печени в возрасте от 19 до 47 лет. На рис. 12 представлены обобщенные показатели качества жизни (PCN и MCN) с учетом возраста родственных доноров.

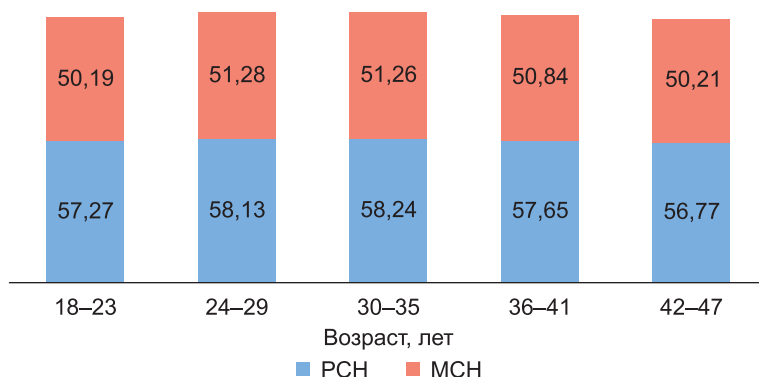


Рис. 12. Сравнительная оценка качества жизни с учетом возрастного критерия

Значимого различия между обобщенными показателями качества жизни с учетом возраста доноров не прослеживается. Во всех возрастных группах в отдаленном послеоперационном периоде качество жизни поддерживается стабильно на высоком уровне, физическая составляющая качества жизни преобладает над психологической.

Сравнение показателей качества жизни с учетом объема резекции печени

В настоящем исследовании количество доноров левого латерального сектора превалировало над донорами правой доли печени (86 и 14% соответственно). Такая разница обусловлена преимущественным использованием левого латерального сектора печени в педиатрической трансплантационной практике. В ходе исследования были получены следующие показатели качества жизни после опроса доноров с различным объемом резекции печени (табл. 5).

Таблица 5

Оценка качества жизни доноров с учетом объема резекции

Шкала	ЛЛС	ПД	р
РСН	57,80 ± 4,1	58,46 ± 2,0	>0,05
МСН	50,80 ± 5,5	52,34 ± 4,8	>0,05

Полученные результаты качества жизни обеих групп сравнения сопоставимы и имеют достаточно высокие показатели. В представленной выборке объем резекции печени не повлиял на качество жизни доноров в отдаленном послеоперационном периоде.

Сравнение показателей качества жизни с учетом времени, прошедшего с момента резекции

Перейдем к оценке качества жизни с учетом времени, прошедшего с момента операции. Минимальный период времени с момента операции составил 2 года, максимальный – 7 лет (медиана 5 лет). На рис. 13 представлены обобщенные показатели РСН и МСН для доноров в разных временных интервалах.

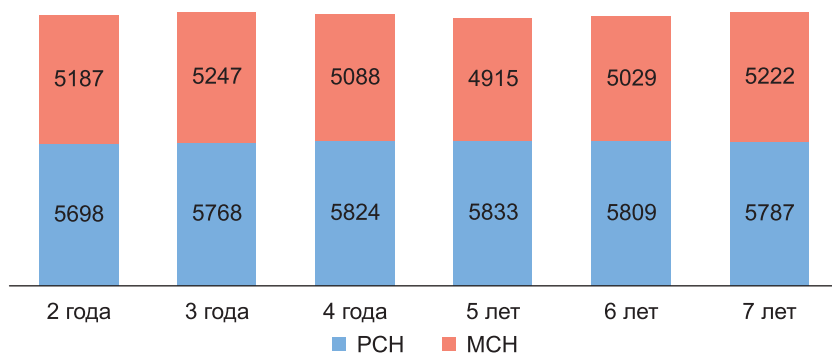


Рис. 13. Оценка качества жизни доноров с учетом времени, прошедшего с момента резекции печени

Из приведенных данных видно, что числовые значения обобщенных показателей качества жизни в период от 2 до 7 лет наблюдения находятся примерно на одинаковом уровне, физическая компонента здоровья во всех случаях превалирует над психологической. В отдаленном послеоперационном периоде качество жизни доноров не претерпевает видимых изменений и находится на постоянном уровне значений, для РСН показатель приблизительно равен значению 57, для МСН показатель приблизительно равен значению 50.

Выводы

1. Обобщенные показатели качества жизни родственных доноров фрагмента печени находятся на высоком уровне: обобщенный физический компонент здоровья (РСН) составил $57,89 \pm 3,9$, обобщенный психологический компонент здоровья (МСН) составил $51,01 \pm 5,4$. Показатель физического компонента здоровья достоверно превышает параметр психологического компонента здоровья ($p < 0,05$).
2. Резекция фрагмента печени является безопасным вмешательством, не ухудшающим качество жизни родственных доноров в отдаленные сроки после операции.
3. Пол и возраст родственных доноров фрагмента печени, время, прошедшее с момента операции, и объем резекции печени не оказывают влияния на качество их жизни.
4. Качество жизни родственных доноров фрагмента печени в отдаленные сроки после операции соответствует качеству жизни здоровых людей. Медианы значений по всем шкалам качества жизни родственных доноров фрагмента печени, не отличаются от таковых среди здоровых людей: PF = 100; RP = 100; BP = 100; GH = 82; VT = 70; SF = 88; RE = 100; MH = 72 ($p > 0,05$ для всех показателей).

Практические рекомендации

- Для комплексной оценки здоровья в отдаленном послеоперационном периоде целесообразно определять показатели качества жизни доноров фрагмента печени.
- Опросник SF-36 послужит эффективным инструментом, позволяющим оценивать качество жизни доноров фрагмента печени в послеоперационном периоде.
- Комплексное медицинское обследование на дооперационном этапе, значительный опыт хирургической бригады и скорейшая активизация доноров в раннем послеоперационном периоде способствуют поддержанию параметров качества жизни доноров на высоком уровне в длительном интервале послеоперационного периода.

- Безопасность результатов оперативного вмешательства с позиции качества жизни донора фрагмента печени должна являться перво-степенной задачей в каждом клиническом случае.
- В случае выявления снижения параметров качества жизни доноров в отдаленном послеоперационном периоде следует обследовать донора на предмет наличия сопутствующих заболеваний.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Константинов В.К., Готье С.В.* Качество жизни живых доноров фрагмента печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 131–141.
2. *Готье С.В., Константинов В.К., Хизроев Х.М., Монахов А.Р., Джанбеков Т.А., Мецзяков С.В.* Исследование качества жизни родственных доноров фрагмента печени в отдаленном послеоперационном периоде // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 6–9.
3. *Готье С.В., Константинов В.К.* Методы оценки качества жизни прижизненных доноров органов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 82–88.

Список сокращений

BP	– шкала боли
GH	– шкала общего состояния здоровья
МСН	– обобщенный психологический компонент здоровья
МН	– шкала психического здоровья
РСН	– обобщенный физический компонент здоровья
PF	– шкала физического функционирования
RE	– шкала ролевого эмоционального функционирования
RP	– шкала ролевого физического функционирования
SF	– шкала социального функционирования
VT	– шкала жизнеспособности

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ РАННЕЙ ДИСФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ

Мойсюк Л.Я., Попцов В.Н.

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

Ортоотопическая трансплантация трупной печени (ОТП) эволюционировала от хирургического вмешательства с высокой степенью риска, связанного с повышенной смертностью и заболеваемостью, до практически рутинной и стандартизированной процедуры, став методом выбора в лечении пациентов с терминальной стадией заболеваний печени. Однолетняя выживаемость трансплантатов составляет сегодня 80–90% [Готье С.В., 2016, Готье С.В., 2014, Готье С.В., 2012, Гранов Д.А., 2012, Sirivatanauksorn Y., 2012, Foley D.P., 2005].

Для того чтобы сократить разрыв между постоянно растущим листом ожидания пациентов на трансплантацию печени и количеством доступных посмертных доноров, трансплантационное сообщество во всем мире активно прибегает к использованию субоптимальных доноров, или так называемых доноров с расширенными критериями (ДПК). Одновременно с этим растет доля больных, подвергающихся пересадке в крайне тяжелом состоянии при оценке по шкале MELD [Feng S., 2010, Feng S., 2006]. Такое либеральное использование доноров приводит к увеличению количества операций и снижению смертности в листе ожидания, но может оказывать и негативное влияние на выживаемость пациентов и трансплантатов [Гранов Д.А., 2015, Otthoff K.M., 2010, Alkofer B., 2006]. Вопросы определения стандартных доноров печени и ДПК, использования таких доноров, допустимых границ расширения отдельных критериев, посттрансплантационных исходов разработаны и изучены недостаточно и продолжают оставаться предметом многочисленных исследований, результаты которых неоднозначны.

Ранняя дисфункция трансплантированной печени (РДТП) характеризует трансплантаты с плохой функцией или ее отсутствием в раннем периоде после трансплантации печени. Она может быть как обратимым,

так и необратимым патофизиологическим состоянием, развивающимся вследствие ишемически-реперфузионных повреждений трансплантата (ИРПТ), выраженность которых определяется взаимодействием различных факторов риска со стороны как донора, так и реципиента [Al-Freah M.A.B., 2017, Chen X.B., 2014]. Однако вклад различных факторов, усугубляющих неизбежные холодовые и тепловые ишемические повреждения, до сих пор изучен недостаточно.

Ранняя дисфункция трансплантированной печени является одной из ведущих причин осложненного течения и смертности в раннем периоде после трансплантации [Chen X.B., 2014, Попцов В.Н., 2010]. Причинами развития РДТП считают использование трансплантатов от доноров с расширенными критериями, хирургические и анестезиологические интраоперационные проблемы, а также тяжелое исходное состояние реципиентов.

В настоящее время общепринятого определения РДТП не разработано, с чем связана вариабельность частоты выявления данного осложнения в различных исследованиях. Частота РДТП по определению, предложенному Otthoff K. и соавт. в 2010 г., в крупном многоцентровом исследовании составила около 24% [Otthoff K.M., 2010].

В связи с изложенным представляются актуальными вопросы прогнозирования РДТП, разработки протокола интенсивной терапии реципиентов с потенциально обратимой РДТП (ОРДТП), а также определения ранних предикторов необратимости нарушения (отсутствия) функции пересаженной печени – первично не функционирующего трансплантата (ПНФТ) с целью своевременного установления показаний к ургентной ретрансплантации, оптимизации комплекса мер интенсивной терапии в период ее ожидания.

Цель исследования

Улучшение результатов трансплантации печени путем оптимизации прогнозирования и тактики лечения реципиентов с ранней дисфункцией трансплантированной печени.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту и структуру ранней дисфункции трансплантированной печени, варианты ее течения и исходы.
2. Определить факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата.
3. Установить предикторы необратимой дисфункции (первично не функционирующего трансплантата).

4. Определить объем и результативность лечебных мер при обратимой и необратимой дисфункции трансплантированной печени, включая ретрансплантацию.
5. Разработать алгоритм диагностики и лечения (интенсивной терапии) реципиентов с ранней дисфункцией трансплантированной печени.

Научная новизна

В работе впервые на обширном клиническом материале проведен многофакторный анализ начальной функции трансплантированной печени в зависимости от категории посмертного донора, различных характеристик донора, реципиента и особенностей операции. Изучено влияние ранней дисфункции трансплантированной печени / первично не функционирующего трансплантата (ПНФТ) на непосредственные и отдаленные исходы трансплантации печени. Установлены статистически значимые, независимые факторы риска развития РДТП. Показано, что РДТП печени за счет случаев ПНФТ значительно ухудшает выживаемость трансплантатов и реципиентов в раннем периоде после ортотопической трансплантации печени, при этом ОРДТП печени не влияет на непосредственные и отдаленные результаты. Получены новые данные о связи дисфункции трансплантата с острым почечным повреждением. Показано, что комплексная интенсивная терапия при первично не функционирующем трансплантате с обязательным включением экстракорпоральных методов делает возможным ожидание выполнения urgentной ретрансплантации в сроки до двух недель, до развития необратимых органых повреждений и септических осложнений.

Практическая значимость

Разработаны алгоритмы прогнозирования, профилактики РДТП, ранней диагностики ПНФТ и предпочтительная тактика интенсивной терапии, способствующие улучшению результатов трансплантации печени в условиях дефицита донорских органов и вынужденного использования доноров с расширенными критериями и доноров высокого риска. Уточнены показания к раннему началу заместительной почечной терапии (ЗПТ) в виде постоянной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ).

Положения, выносимые на защиту

1. Ранняя дисфункция трансплантированной печени и ее необратимая форма – ПНФТ являются наиболее серьезными осложнениями раннего послеоперационного периода при трансплантации печени, требующими максимально ранней диагностики, интенсивного мо-

- нитинга и лечения, становятся основной причиной периоперационных осложнений и смертности, значимо ухудшают выживаемость трансплантатов и пациентов, пролонгируют длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, повышают затраты на лечение, а также повышают потребность в ретрансплантации.
2. Развитие РДТП/ПНФТ определяется совокупным вкладом факторов со стороны донора и реципиента, которые должны быть учтены при принятии решения о выполнении операции. При сочетании этих факторов риск РДТП/ПНФТ возрастает. В этой связи использование посмертных доноров с максимально расширенными критериями должно быть разумно и обоснованно ограничено. Модифицируемым фактором риска является время холодовой ишемии, сокращение которого до 8 и менее часов (при использовании для консервации раствора Кустодиол) может быть мерой профилактики РДТП/ПНФТ при использовании доноров с расширенными критериями.
 3. Ранний дифференциальный диагноз природы РДТП (первичная или вторичная), а затем оценка ее обратимости у конкретного пациента имеет важнейшее значение для выбора лечебной тактики. Ранняя дисфункция трансплантата, не связанная с хирургическими причинами, которая постепенно регрессирует, оправдывает консервативную тактику, которая включает создание гемодинамических, газообменных, метаболических, детоксикационных, иммунологических и других условий для самостоятельного разрешения РДТП.
 4. Фульминантно прогрессирующие печеночная и полиорганная недостаточности формируют диагноз ПНФТ и требуют немедленной постановки больного в ургентный лист ожидания ретрансплантации. В этой ситуации весь комплекс лекарственных и аппаратных методов интенсивной терапии должен быть направлен на стабилизацию клинического состояния пациента с целью его доведения до ургентной ретрансплантации, профилактику и лечение полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений (сепсиса).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику хирургического отделения № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», центра трансплантации печени Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ростовской области «Ростовская областная

клиническая больница», отделения абдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование вошли 260 наблюдений. В период с декабря 2004-го по декабрь 2015 года в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (ФНЦТИО) оперированы 253 пациента, семи из них ОТПП выполнены дважды. Показанием к первичной операции в большинстве наблюдений послужил цирроз печени в исходе различных заболеваний: вирусный гепатит С (23%), вирусный гепатит В и D (12%), первичный билиарный цирроз (13%), аутоиммунный гепатит (12%), алкогольный цирроз (8%), гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза печени вирусной этиологии (8%), первичный склерозирующий холангит (4%), другие заболевания (20%).

Возраст реципиентов находился в пределах от 12 до 67 лет (медиана 44 года), мужчин – 43%, женщин – 57%. Тяжесть состояния пациента по шкале MELD оценивалась от 8 до 40 баллов (медиана 17 баллов).

Донорами трансплантата печени стали лица, умершие в результате черепно-мозговой травмы (56%), острого нарушения мозгового кровообращения (42%), опухоли головного мозга (1,5%), аноксического повреждения головного мозга (0,5%). У всех доноров была констатирована смерть мозга. Возраст доноров находился в пределах от 18 до 71 года (медиана 40 лет), мужчин – 83%, женщин – 17%; 24% доноров были старше 50 лет, из них 3% старше 60 лет.

К критериям стандартного донора (СД) печени относили следующие:

- возраст не более 50 лет;
- длительность пребывания в ОРИТ и ИВЛ не более 5 суток;
- отсутствие эпизодов асистолии и/или гипотензии < 80/60 мм рт. ст. более 2 часов;
- инотропная поддержка дофамином не более 10 мкг/кг/мин;
- вазопрессорная поддержка норэпинефрином не более 500 нг/кг/мин;
- нормальные показатели общего билирубина (не более 20 мкмоль/л), АСТ и АЛТ (не более 40 Ед/л);
- уровень натрия плазмы крови не более 155 ммоль/л;

- инструментальная (ультразвуковое исследование) и визуальная оценка стеатоза не более 30%;
- время холодовой ишемии не более 6 часов.

Доноров, не удовлетворяющих хотя бы одному из критериев СД, относили к категории доноров с расширенными критериями (ДРК).

К группе доноров высокого риска (ДВР) относили доноров, соответствующих, по крайней мере, одному из критериев:

- возраст 60 лет и старше;
- длительность пребывания в ОРИТ и ИВЛ 7 и более суток;
- эпизоды асистолии перед или во время эксплантации;
- уровень АСТ и/или АЛТ более 3 лабораторных норм (более 120 Ед/л);
- уровень общего билирубина более 2 лабораторных норм (более 40 мкмоль/л);
- уровень натрия плазмы крови 170 ммоль/л и выше;
- время холодовой ишемии 9 и более часов.

Методика изъятия, консервации трансплантата и выполнения ортотопической трансплантации печени

Донорскую печень получали в условиях мультиорганного изъятия при сохраненном кровообращении. Холодовую перфузию осуществляли через аорту раствором НТК (Кустодиол) в объеме 10–15 л, консервацию проводили в том же растворе. Органоспецифическая оценка донорской печени и принятие решения о возможности или невозможности ее использования для трансплантации выполнялись на основании принятого в нашем центре алгоритма оценки трансплантата печени [Погребниченко И.В., 2014].

Во всех случаях трансплантации выполняли без использования вено-венозного обхода. Кава-кавальную реконструкцию выполняли по классической методике с резекцией нижней поллой вены и ее пережатием (40%) либо по методике Piggy-back с сохранением кровотока по нижней поллой вене в различных модификациях (60%). В 7 наблюдениях была выполнена сплит-трансплантация расширенной правой доли печени, в 15 – ретрансплантация. В 2 наблюдениях одновременно с ОТТП была выполнена трансплантация почки, в 1 – трансплантация поджелудочной железы.

Начальная функция трансплантированной печени

РДТП определяли по критериям Otthoff [Otthoff K.M., 2010].

При наличии одного из трех критериев или любой их комбинации:

- уровень АСТ и/или АЛТ >2000 Ед/л в течение первых 7 дней;
- МНО $\geq 1,6$ на 7-й день после ОТТП;
- уровень общего билирубина ≥ 170 мкмоль/л на 7-й день после ОТТП.

Ретроспективно в зависимости от исхода выделяли **обратимую РДТП (ОРДТП) и необратимую РДТП.**

Необратимая РДТП. Трансплантаты с необратимой РДТП, утраченные (ретрансплантация или смерть пациента) без восстановления функции в раннем послеоперационном периоде (до 21 дня в нашей серии наблюдений) по причинам, не связанным с хирургическими осложнениями или острым отторжением, рассматривали как **ПНФТ.**

Все случаи ПНФТ соответствовали известным лабораторным критериям UNOS [United Network For Organ Sharing., 2014]:

- АСТ >3000 Ед/л и, по крайней мере, один из следующих показателей:
- МНО $\geq 2,5$;
- ацидоз (рН артериальной крови $\leq 7,30$ и/или рН венозной крови $\leq 7,25$);
- лактатемия ≥ 4 ммоль/л,

которые определяются в одной пробе крови, взятой в период от 24 ч до 7 суток после ОТП.

Острое почечное повреждение. Острое почечное повреждение (ОПП) определяли по критериям классификации RIFLE [Ferreira A.C., 2010].

Статистическая обработка полученных результатов

При статистическом анализе полученных данных количественные переменные представляли в виде медианы (минимум–максимум), для качественных переменных указывали частоту в процентах. Для выявления различий количественных признаков в двух независимых выборках использовали непараметрический двусторонний критерий Манна–Уитни. Для выявления различий в частотах качественных признаков в двух независимых выборках использовали двусторонний точный критерий Фишера. При проведении однофакторного анализа значимыми для включения в модель логистической регрессии считали различия при $p < 0,2$. С целью определения пороговых значений количественных переменных, показавших значимость при однофакторном анализе, проводили ROC-анализ. Далее полученные значения использовали в модели логистической регрессии. При многофакторном анализе принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Различия в выживаемости в двух независимых группах оценивали, используя Log-rank test. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Различия в выживаемости в трех независимых группах оценивали, используя критерий Хи-квадрат. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проведен в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

Результаты исследования

Прогнозирование ранней дисфункции трансплантата

В первой части исследования для ретроспективного изучения факторов риска РДТП использованы материалы 213 последовательно выполненных операций в период с декабря 2004-го по февраль 2015 года. В этой серии ранняя дисфункция была диагностирована в 88 (41,3%) наблюдениях. В свою очередь, группа РДТП была разделена на две: ОРДТП – 76 случаев (35,7% от всех наблюдений) и ПНФТ – 12 случаев (5,6% от всех наблюдений).

Достоверных статистических различий между группами «Без РДТП», «ОРДТП» и «ПНФТ» ни по одному из исследованных параметров донора или реципиента установлено не было. Наблюдались существенные различия между группами по характеристикам выполненных операций (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика операций ОТТП в группах «без РДТП», «РДТП» и «ПНФТ»

Параметр	Группы наблюдений		
	Без РДТП, n = 125	ОРДТП, n = 76	ПНФТ, n = 12
Длительность операции, мин	514 (247–852)	580* (320–930)	592* (360–1040)
Беспеченочный период, мин	53 (26–110)	57 (26–130)	57 (40–150)
Тепловая ишемия, мин	36 (19–81)	40 (20–80)	40* (35–60)
Трансфузия эр. массы, мл	610 (0–5350)	948* (0–4962)	2460*# (210–5928)
Трансфузия СЗП, мл	2915 (0–16 350)	3735 (0–18 410)	7350*# (1500–14 770)
Реинфузия крови, мл	352 (0–4426)	351 (0–10 811)	1400*# (0–5861)
Ретрансплантация, n (%)	3 (2,4)	6 (7,9)	4 (33,3)*#

Примечание. * – достоверные статистические различия ($p < 0,05$) при сравнении с группой «Без РДТП»; # – достоверные статистические различия ($p < 0,05$) при сравнении с группой «ОРДТП».

В группах ОРДТП, и особенно ПНФТ, операции характеризовались максимальной продолжительностью и наибольшими объемами перелитой крови и ее компонентов, включая реинфузию аутокрови. Эта связь, по нашему мнению, носит двоякий характер в причинно-следственных отношениях.

При нестандартных, осложненных операциях реперфузия часто происходит на фоне нестабильной гемодинамики (гипотензия), анемии и

выраженных метаболических расстройств, чем усугубляются ИРПТ. С другой стороны, даже при стандартно выполненной гепатэктомии отсутствие немедленной функции исходно субоптимального трансплантата (дефицит факторов свертывания и фибринолиз) после реперфузии может усугублять коагулопатию и усиливать кровотечение, что требует массивных гемотрансфузий, длительного поведения хирургического гемостаза, и таким образом, пролонгирует операцию. В группе ПНФТ в трети случаев были выполнены ретрансплантации исходно крайне тяжелым больным. Можно утверждать, что сложные в техническом и анестезиологическом аспектах операции, сопровождающиеся массивной кровопотерей на этапе гепатэктомии (ретрансплантация в отдаленном сроке, предшествующие лапаротомии, перенесенные перитониты, исходно выраженная портальная гипертензия и коагулопатия, тромбоз воротной вены) ассоциированы с развитием РДТП и ПНФТ.

В качестве потенциальных факторов риска РДТП рассмотрели параметры реципиента, донора и операции ОТТП. В этой части исследования группы «ОРДТП» и «ПНФТ» были объединены в группу «РДТП», которая сравнивалась с группой «Без РДТП». Результаты однофакторного анализа приведены в табл. 2.

По результатам однофакторного анализа оказалось, что в объединенной группе РДТП было больше женщин, пациенты имели меньший ИМТ. Тяжесть состояния реципиента, определенная по шкале MELD, не отличалась между группами. При анализе донорских характеристик установлено, что доноры группы РДТП дольше находились в ОРИТ и на ИВЛ, а также чаще относились к категории ДВР. Установлены значительные различия между группами по взаимосвязанным характеристикам собственно операции ОТТП: продолжительность операции, время тепловой ишемии, объем гемотрансфузии и выполнение повторной трансплантации.

В многомерную модель логистической регрессии были включены переменные, показавшие при однофакторном анализе различия между группами «Без РДТП» и «РДТП» с уровнем значимости $p < 0,2$: женский пол реципиента, ИМТ реципиента, длительность нахождения донора в ОРИТ и на ИВЛ, уровень аминотрансфераз донора, уровень натрия плазмы донора, холодовая ишемия, донор высокого риска, длительность операции, беспеченочный период, тепловая ишемия, трансфузия эритроцитарной массы, трансфузия СЗП, повторная трансплантация. Для всех непрерывных переменных, показавших значимость при однофакторном анализе, с целью установления пороговых значений был проведен ROC-анализ.

Параметры, показавшие свою статистическую значимость при многофакторном анализе, т. е. факторы риска развития РДТП, представлены в табл. 3.

Таблица 2

**Сравнение параметров реципиента, донора и особенностей
операции в группах «Без РДТП» и «РДТП».
Результат однофакторного анализа**

	Без РДТП, n = 125	РДТП, n = 88	p
<i>Параметры реципиента</i>			
Возраст, лет	46 (10–66)	42 (12–67)	0,3407
Женский пол	49%	69%	0,0030
ИМТ, кг/м²	24 (16–38)	22 (15–36)	0,0223
MELD, баллы	17 (8–39)	17 (8–40)	0,7347
<i>Параметры донора</i>			
Возраст, лет	38 (18–69)	40 (18–71)	0,5726
Женский пол	18%	16%	0,8530
Причина смерти:			
ЧМТ	59%	53%	0,4861
ОНМК	39%	42%	
Другая	2%	5%	
Длительность в ОРИТ и ИВЛ, сут	2 (1–15)	3 (1–14)	0,0026
АСТ/АЛТ, Ед/мл	40 (11–308)	48 (15–511)	0,1075
Билирубин, мкмоль/л	11 (3–55)	13 (2–39)	0,3232
Na, ммоль/л	150 (130–190)	151 (132–200)	0,1567
Холодовая ишемия, мин	400 (205–690)	420 (220–763)	0,0613
Категория: СД / ДРК / ДВР	10% / 63% / 27%	5% / 50% / 45%	0,0056
<i>Параметры операции</i>			
Продолжительность, мин	514 (214–852)	580 (320–1040)	0,0079
Беспеченочный период, мин	53 (26–110)	57 (26–150)	0,1347
Тепловая ишемия, мин	36 (19–81)	40 (20–80)	0,0261
Трансфузия эр. массы, мл	610 (0–5350)	960 (0–5928)	0,0054
Трансфузия СЗП, мл	2915 (0–16 350)	3750 (0–18 410)	0,1202
Реинфузия крови, мл	352 (0–4426)	360 (0–10 811)	0,6722
Ретрансплантация	2%	11%	0,0091

Таблица 3

**Факторы риска развития РДТП.
Результат многофакторного анализа**

Фактор риска	ОШ	95% ДИ	p
Повторная трансплантация	6,3	2,4–16,6	0,0030
Длительность донора в ОРИТ >2 сут	4,4	1,7–11,4	0,0020
Донор высокого риска	2,4	1,1–6,4	0,0421
Продолжительность операции >9,5 ч	3,6	1,4–9,4	0,0102
Холодовая ишемия >8 ч	2,5	1,1–6,4	0,0490

Факторы риска первично не функционирующего трансплантата

Для идентификации возможных факторов риска (предикторов) необратимости РДТП, т. е. первичного отсутствия функции трансплантата печени, рассмотрены две группы наблюдений: ОРДТП ($n = 76$) и ПНФТ ($n = 12$). Проведено сравнение параметров доноров, реципиентов и особенностей операции (табл. 4).

Достоверных различий между группами по параметрам доноров и реципиентов получено не было. В многомерную модель логистической регрессии были включены переменные операционных параметров, которые при однофакторном анализе показали значимость $p < 0,2$: транс-

Таблица 4

Сравнение параметров реципиента, донора и особенностей операции в группах «ОРДТП» и «ПНФТ».
Результат однофакторного анализа

	ОРДТП, n = 76	ПНФТ, n = 12	p
<i>Параметры реципиента</i>			
Возраст, лет	43 (12–63)	39 (18–67)	0,5123
Женский пол	67%	75%	0,7449
ИМТ, кг/м ²	22 (15–32)	22 (16–36)	0,3631
MELD, баллы	16 (8–40)	18 (10–34)	0,6012
<i>Параметры донора</i>			
Возраст, лет	40 (18–71)	41 (21–56)	0,6762
Женский пол	16%	17%	1,0000
Причина смерти:			0,7649
ЧМТ	53%	59%	
ОНМК	43%	33%	
Другая	4%	8%	
Длительность в ОРИТ, сут	3 (1–14)	3 (2–8)	0,8846
АСТ/АЛТ, Ед/мл	45 (15–492)	57 (33–511)	0,3809
Билирубин, мкмоль/л	12 (2–39)	13 (4–25)	0,6927
Na, ммоль/л	151 (132–175)	153 (135–200)	0,8652
Холодовая ишемия, мин	420 (220–763)	420 (315–736)	0,7962
Категория: СД / ДРК / ДВР	5% / 49% / 46%	0% / 58% / 42%	1,0000
<i>Параметры операции</i>			
Длительность, мин	580 (320–930)	592 (360–1040)	0,5626
Беспеченочный период, мин	57 (26–130)	57 (40–150)	0,4663
Тепловая ишемия, мин	40 (20–80)	40 (35–60)	0,2728
Трансфузия эр. массы, мл	948 (0–4962)	2460 (210–5928)	0,0277
Трансфузия СЗП, мл	3735 (0–18 410)	7350 (1500–14 733)	0,0796
Реинфузия крови, мл	352 (0–10 811)	1399 (0–5861)	0,0025
Ретрансплантация	8%	33%	0,0275

фузия эритроцитарной массы, трансфузия СЗП, реинфузия крови, повторная трансплантация. При многофакторном анализе статистическую значимость в прогнозировании ПНФТ не показал ни один из параметров, включенных в модель. Тем не менее факторами, предрасполагающими к ПНФТ, следует считать повторную трансплантацию и большие объемы трансфузии эритроцитарной массы (более 2200 мл), СЗП (более 7200 мл), а также объем реинфузии аутокрови более 900 мл.

Характеристика начальной функции трансплантатов

Проявления ранней дисфункции трансплантата включали: гепатоцеллюлярную дисфункцию (метаболические, биохимические и синтетические нарушения), внепеченочную органную дисфункцию (неврологические, метаболические, сердечно-сосудистые и почечные нарушения). Симптомы и проявления РДТП могут быть скрытыми и трудно дифференцируемыми у исходно тяжелых по основному заболеванию пациентов.

За весь период, охватываемый исследованием, было выполнено 260 ОТТП. Частота РДТП за весь период составила 37,7% (98 наблюдений), ПНФТ – 4,6% (12 наблюдений). Частота встречаемости отдельных лабораторных признаков РДТП и их сочетаний приведена на рис. 1.

В большинстве случаев (55, или 56,1%, наблюдений из 98) диагноз РДТП был установлен в ОРИТ в первые 24–48 часов после операции только на основании повышения уровня аминотрансфераз более 2000 Ед/л. В 32 (58,2%) случаях он превышал 3000 Ед/л, а в 14 (25,5%) – 5000 Ед/л.

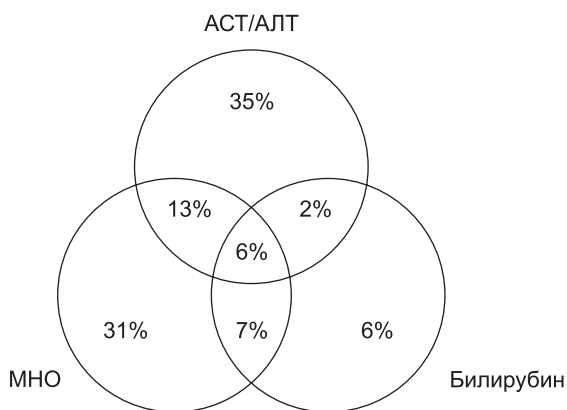


Рис. 1. Частота встречаемости и сочетаний отдельных признаков РДТП

У 22 (68,8%) больных с максимальным уровнем ферментов более 3000 Ед/л и у 9 (64,3%) больных с максимальным уровнем ферментов более 5000 Ед/л РДТП оказалась обратимой. Таким образом, есть основания

утверждать, что признак ферментемии – наиболее ранний маркер РДТП, но не является абсолютным критерием (единственно достаточным) для установления диагноза ПНФТ. Его следует рассматривать как прогностически неблагоприятный в отношении развития ПНФТ.

Изолированное или в сочетании с другими признаками значение МНО $\geq 1,6$ на 7-й послеоперационный день наблюдали у 56 (57,1%) пациентов, однако тяжелые, клинически значимые коагулопатии, проявлявшиеся кровотечениями, встречались значительно реже – всего у 13 пациентов с РДТП. Значение МНО на 7-й послеоперационный день не имеет прогностического значения в отношении обратимости РДТП. Гораздо важнее с клинической точки зрения для установления диагноза ПНФТ его значения (более 2,5) в 1–2-е сутки после операции, особенно при одновременном уровне ферментов более 5000 Ед/л.

Общий билирубин более пограничного значения 171 мкмоль/л на 7-й день после ОТТП встречался с наименьшей частотой – у 21 (21,4%) пациента с ранней дисфункцией.

Уровень всех указанных показателей был значимо ниже в группе пациентов без РДТП, а в группе ПНФТ он был существенно выше по сравнению с группой ОРДТП.

Особенности течения раннего послеоперационного периода в зависимости от начальной функции трансплантата

Ранняя активизация с экстубацией трахеи на операционном столе была выполнена у пяти больных. Продолжительность послеоперационной ИВЛ существенно различалась в группах в зависимости от начальной функции трансплантата (табл. 5).

В группе ПНФТ четверем больным ИВЛ была прекращена в течение первых 24 часов, но она была возобновлена в связи с прогрессированием ОДН на 2–9-е сутки и продолжалась до момента ретрансплантации или смерти.

Течение раннего послеоперационного периода, и соответственно, тактика лечения существенно зависели от начальной функции трансплантата.

Не позднее 48 часов формировали представление о наличии или отсутствии начальной функции, выраженности дисфункции. Если при поступлении в ОРИТ функциональный резерв трансплантата не обеспечивал метаболического и гемодинамического равновесия и требовал интенсивной терапевтической и экстракорпоральной коррекции, то предварительно констатировали тяжелую, но потенциально обратимую степень РДТП. Если же максимальный комплекс интенсивных мероприятий в течение 48 часов не приводил к стабилизации показателей гемодинамики и метаболизма, коагулограммы, то устанавливали диагноз ПНФТ при наличии необходимых критериев UNOS.

Особого внимания заслуживает динамика такого показателя, как лактат крови в первые часы после поступления в ОРИТ. Лактат является продуктом анаэробного метаболизма как следствия нарушенной микроциркуляции, перфузии и оксигенации тканей, включая такой массивный орган, как печень. С другой стороны, он метаболизируется преимущественно в печени. Таким образом, повышенный уровень лактата в периферической крови может отражать как его усиленную продукцию, так и нарушенный клиренс у пациентов с дисфункцией трансплантата, особенно при ПНФТ.

Критическое повышение уровня лактата более 5,9 ммоль/л с тенденцией к дальнейшему росту отмечено при поступлении из операционной у всех больных, отнесенных в последующем к группе ПНФТ. В группах «Без РДТП» и «РДТП» этот показатель был статистически значимо ниже и имел отчетливую тенденцию к самостоятельному снижению в течение первых 24 часов наблюдения.

Наблюдавшееся незначительное временное снижение или стабилизацию уровня лактата в крови в группе ПНФТ мы связываем исключительно с ранним началом ЗПТ у всех больных уже в первые часы после операции. Однако у больных, у которых клинико-лабораторная манифестация ПНФТ носила бурный характер, наблюдали прогрессивный рост уровня лактата крови, несмотря на проводимое лечение.

Системный подход к диагностике и лечению ранней дисфункции трансплантата был основан на выделении двух основных категорий причин: хирургических и нехирургических. Хирургические причины были связаны с интраоперационным и/или продолжающимся после перевода в ОРИТ кровотечением, ранними проблемами сосудистых и билиарных анастомозов, инфекцией (**вторичная РДТП**), а нехирургические исключительно обусловлены качеством донорского органа и степенью ИРПТ (**первичная РДТП**). Соответственно такому разделению все случаи РДТП представлены на рис. 2.

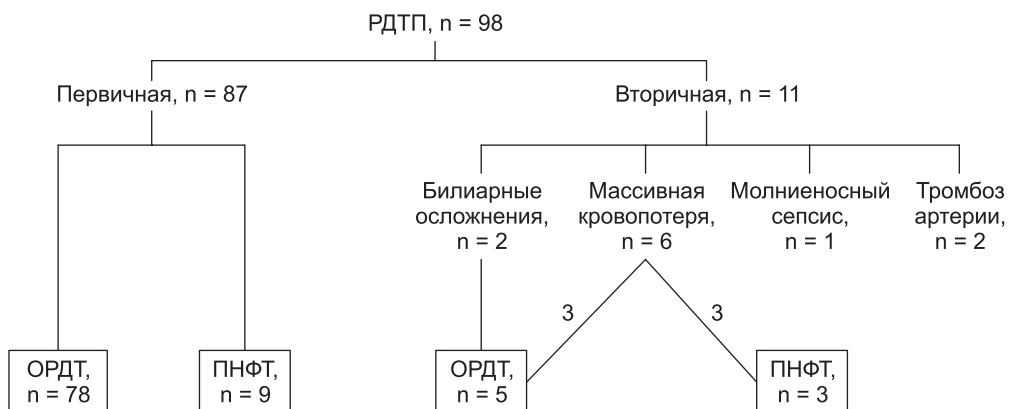


Рис. 2. Классификация ранней дисфункции трансплантата

Ранний дифференциальный диагноз природы РДТП (первичная или вторичная), а затем оценка ее обратимости (ОРДТП или ПНФТ) у конкретного пациента имеет важнейшее значение для выбора лечебной тактики. Ранняя дисфункция трансплантата, не связанная с хирургическими причинами, которая постепенно регрессирует, оправдывает консервативную тактику, которая включала создание гемодинамических, газообменных, метаболических, детоксикационных, иммунологических и других условий для самостоятельного разрешения РДТП.

Напротив, РДТП с прогрессирующим развитием печеночной и полиорганной недостаточности формирует диагноз ПНФТ и требует немедленной постановки больного в ургентный лист ожидания ретрансплантации. В той ситуации весь комплекс лекарственных или нелекарственных мероприятий интенсивной терапии были направлены на стабилизацию клинического состояния пациента с целью его доведения до ургентной или отсроченной ретрансплантации, профилактику полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений (сепсиса).

Острое почечное повреждение и заместительная почечная терапия

Острое почечное повреждение (стадии I, F по RIFLE) отмечено в 61 наблюдении (23,5%), а применение ЗПТ потребовалось в 36 (13,9%).

В нашем исследовании установлена сильная связь ОПП и потребности в использовании ЗПТ с РДТП и особенно ПНФТ.

Современный консенсус, базирующийся на ретроспективных и обсервационных исследованиях, рекомендует как можно более раннее начало ЗПТ при ОПП после ОТТП, что связано с подтвержденной лучшей выживаемостью пациентов.

Постоянная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ) была определена как метод выбора, поскольку ее отличают наилучшая гемодинамическая стабильность, эффективность и безопасность.

У большинства пациентов с РДТП и без нее почечная дисфункция, требующая ЗПТ, разрешалась в течение короткого периода на фоне проведения ПВВГФ (от 1 до 5 суток).

У 19 (7,3%) пациентов потребовалась интермиттирующая ЗПТ (ГДФ) в количестве от 1 до 12 сеансов. У всех выживших реципиентов наблюдалась нормализация функции печени и почек к моменту выписки.

Таким образом, полученные данные со всей очевидностью указывают на сильную связь ОПП с РДТП. Установлено, что ОПП чаще ассоциировано с тяжелой степенью РДТП и всегда с ПНФТ, но может выступать и в качестве изолированного клинического синдрома в отсутствие РДТП.

Влияние начальной функции трансплантата на непосредственные исходы операции

За весь период исследования в раннем послеоперационном периоде (до 42 дней после трансплантации) умерло 16 реципиентов (6,2%), из них 11 (68,8%) в связи с наличием ПНФТ и последующим развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и сепсиса.

В трех наблюдениях по причине ПНФТ были выполнены ретрансплантации, однако все больные погибли в связи с повторным наличием ПНФТ ($n = 1$) или дальнейшим прогрессированием СПОН и сепсиса ($n = 2$). У остальных 5 умерших от других причин также имела место РДТП, которая, возможно, была обратима. В группе больных без РДТП летальных исходов и ретрансплантаций в указанные сроки не наблюдалось.

Длительность лечения и смертность в ОРИТ напрямую зависела от качества начальной функции трансплантата.

Всем реципиентам с ПНФТ потребовалось проведение пролонгированной ИВЛ (до момента смерти или ретрансплантации), заместительной почечной терапии (ПВВГФ) и альбуминового диализа (MARS-терапия), массивных плазмо- и гемотрансфузий, антибактериальной и противогрибковой терапии, введение комплекса факторов свертывания, а также применение высоких и/или нарастающих дозировок вазопрессоров (норэпинефрин).

Своевременный диагноз ПНФТ был затруднен в некоторых случаях из-за положительного, но «маскирующего» эффекта проводимых мероприятий интенсивной терапии, включая экстракорпоральные методы.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, смерть 8 больных с ПНФТ наступила на 1, 3, 4, 5, 7, 12, 19 и 21-е сутки после трансплантации.

Особо следует отметить, что среди этих 8 больных только 3 трансплантации были технически стандартными, а у пяти пациентов операции проходили с большими (экстремальными) техническими трудностями (3 ретрансплантации в отдаленные сроки, 2 первичные трансплантации после ранее перенесенных обширных вмешательств на органах брюшной полости) и характеризовались необычно массивной кровопотерей (более 5 л), нестабильной гемодинамикой и продолжительным временем ишемии трансплантата и оперативного вмешательства. Кроме того, по шкале MELD реципиенты относились к группе высокого риска. Эти наблюдения свидетельствуют о ведущем вкладе реципиентских и операционных факторов в происхождение ПНФТ даже при отсутствии факторов риска со стороны донора и качества трансплантата (т. е. при строгом отборе доноров).

Трем больным с ПНФТ были осуществлены ретрансплантации на 2, 20 и 21-е сутки, после которых смерть больных последовала через 2, 21 и 18 дней соответственно, вследствие прогрессирования уже имеющей-

ся полиорганной недостаточности и сепсиса, повторного ПНФТ в одном наблюдении.

На основе анализа полученного опыта нами был создан лечебно-диагностический алгоритм действий при выявлении РДТП (рис. 3).

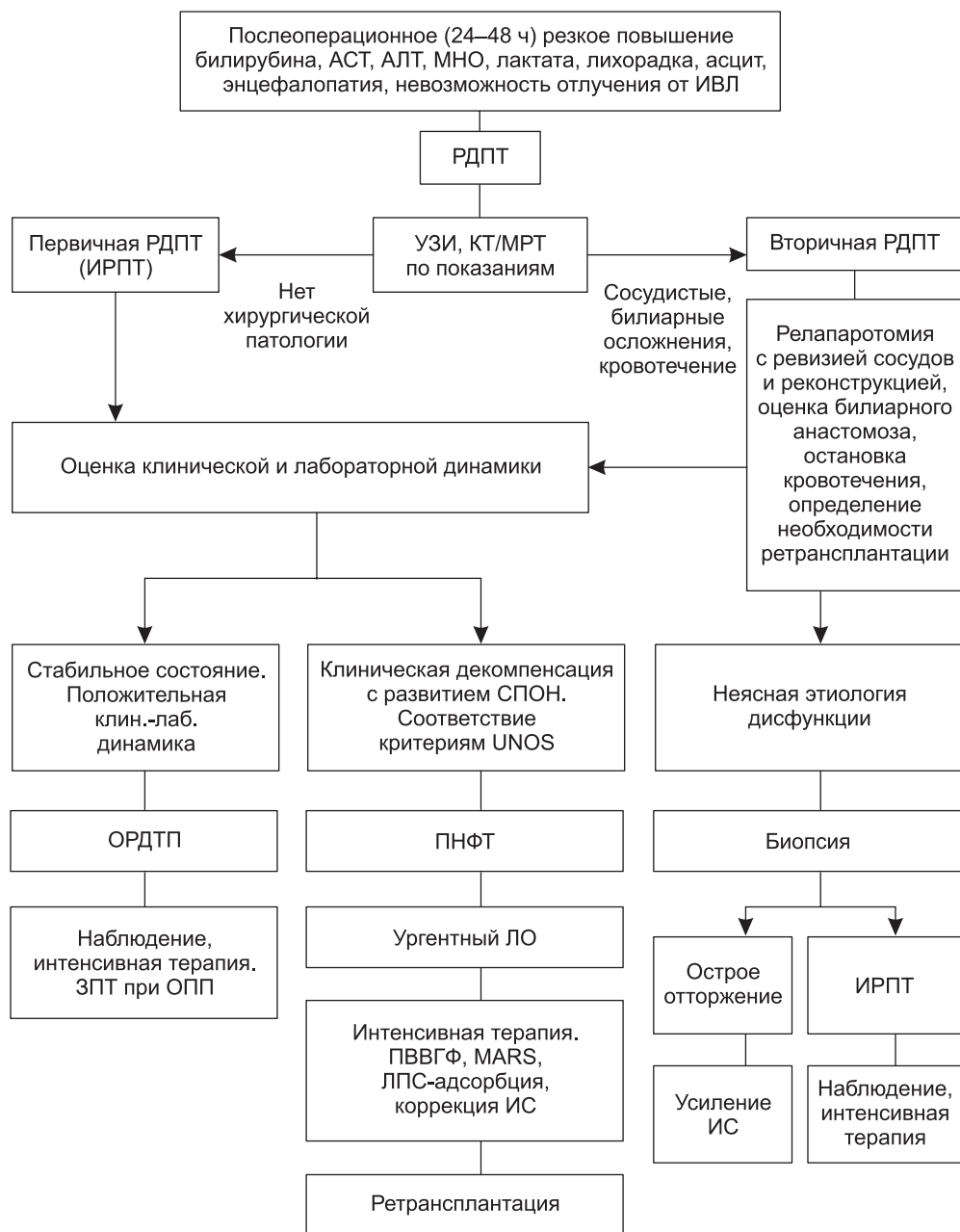


Рис. 3. Лечебно-диагностический алгоритм

Таким образом, РДТП и особенно ПНФТ являются наиболее грозным и жизнеугрожающим осложнением ОТТП в раннем послеоперационном периоде, а также достоверным независимым предиктором раннего неблагоприятного исхода трансплантации. Поэтому особую важность приобретает своевременная дифференциальная диагностика ОРДТП и ПНФТ, обоснованное принятие решения о ретрансплантации и максимально быстрое ее выполнение.

Влияние начальной функции трансплантата на отдаленные результаты

В группе пациентов с РДТП в целом отдаленные результаты ОТТП оказались существенно хуже, причем исключительно за счет ранних потерь трансплантатов и периоперационных летальных исходов (рис. 4).

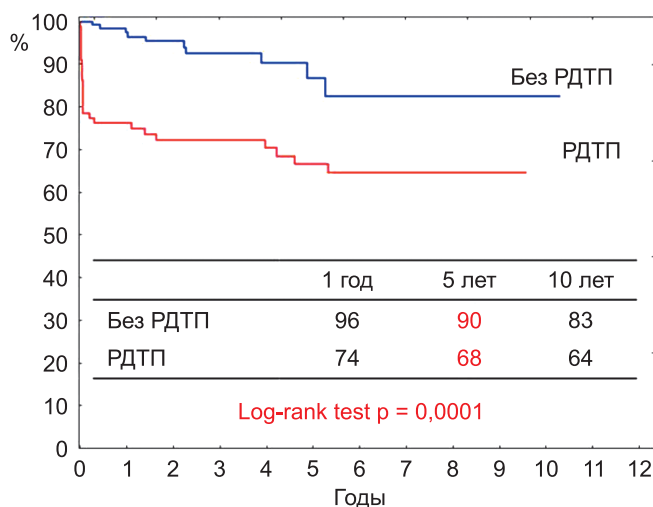


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов в группах «Без РДТП» и «РДТП». Учтены 2 конечные точки: смерть реципиента и ретрансплантация

Однако у большинства пациентов с РДТП (87,8%) дисфункция носила обратимый характер (ОРДТП) и не повлияла на отдаленную выживаемость (рис. 5).

Несмотря на то что развитие РДТП и ПНФТ – процесс многофакторный, качество донора и трансплантата печени оказывает существенное влияние на исход трансплантации (рис. 6).

Параметры доноров и реципиентов, а также критерии их отбора изменялись на протяжении всех 11 лет, охватываемых настоящим исследованием. Очевидно, что значимый вклад в развитие РДТП/ПНФТ вносят

особенности проведения операции. Эти факторы претерпели существенную модификацию в анализируемый период, что сказалось на результатах и привело к значимому снижению частоты ОРДТП, ПНФТ и летальности (рис. 7).

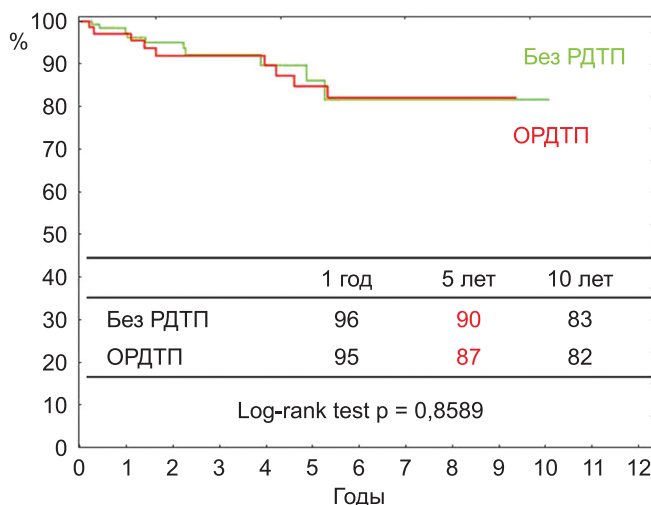


Рис. 5. Выживаемость трансплантатов в группах «Без РДТП» и «ОРДТП». Учтены 2 конечные точки: смерть реципиента и ретрансплантация

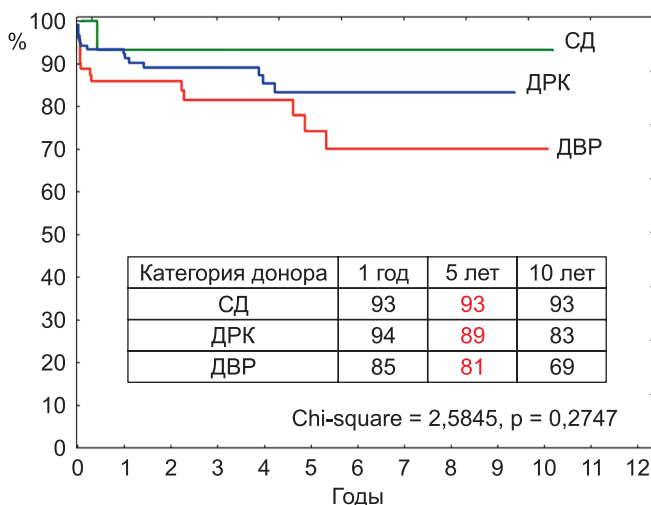


Рис. 6. Выживаемость трансплантатов в зависимости от категории донора. Учтены 2 конечные точки: смерть реципиента и ретрансплантация

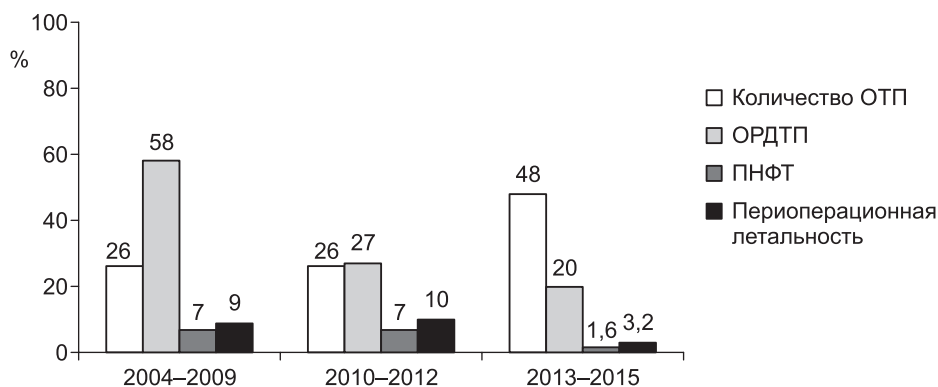


Рис. 7. Динамика частоты ОРДТП, ПНФТ и периоперационной летальности по периодам исследования

Выводы

1. Совершенствование отбора доноров и реципиентов, оптимизация хирургической техники операции, анестезиологического и реанимационного пособия, применение кровесберегающих технологий позволяют снизить частоту развития РДТП до 21,6%, ее необратимой формы ПНФТ – до 1,6% (согласно принятым определениям), а периоперационную смертность – до 3,2%. ОРДТП печени не влияет на отдаленные результаты трансплантации.
2. Статистически значимыми, независимыми факторами риска развития РДТП являются: повторная трансплантация, пребывание донора в отделении реанимации на искусственной вентиляции легких более 2 суток, донор категории высокого риска, технически осложненная операция, массивная интраоперационная кровопотеря, продолжительность операции более 9,5 часа, холодовая ишемия более 8 часов.
3. При многофакторном анализе статистическую значимость в прогнозировании ПНФТ не показал ни один из дооперационных параметров донора и реципиента. Ранними послеоперационными предикторами ПНФТ в течение 48 часов следует считать: подъем уровня АСТ/АЛТ выше 5000 ЕД/л, прогрессирующее угнетение сознания и дыхания, нарастание метаболических расстройств (лактатемия более 4,0 ммоль/л) и коагулопатии (международное нормализованное отношение более 2,5), развитие ОПП.
4. Обратимая РДТП, проявляющаяся только лабораторными нарушениями, разрешается самостоятельно и не требует специфической интенсивной терапии. Если максимальный комплекс интенсивных мероприятий в течение 48 часов не приводит к стабилизации/улуч-

шению показателей гемодинамики и метаболизма, свертывающей системы крови, то правомочен ранний диагноз ПНФТ и установление показаний к urgentной ретрансплантации. В ее отсутствие летальный исход неизбежен, а в структуре причин периоперационной смертности доля первично не функционирующего трансплантата составляет 68,8%.

5. При наличии признаков прогрессирования РДТП должны быть исключены ее возможные хирургические и иммунологические причины. Комплекс лечебных мероприятий, проводимых при ПНФТ, включая экстракорпоральные методы, позволяет поддерживать жизнь больного в течение продолжительного времени – до 3 недель, однако выполнение ретрансплантации должно быть ограничено сроком до 7–10 дней, а противопоказания к ней определяются степенью выраженности полиорганной недостаточности и септических осложнений.

Практические рекомендации

1. Задачами интенсивной терапии после ортотопической трансплантации печени являются точное качественное определение уровня начальной функции трансплантата, ее поддержание и оптимизация с применением терапевтических и органозамещающих подходов. Интенсивная терапия пациента с РДТП требует в первую очередь определения резервов и прогноза трансплантата по таким показателям, как гемодинамика, гипотермия, ацидоз, лактатацидоз, гиперферментемия, гипогликемия, коагулопатия с продолжающимся кровотечением.
2. Ранними клиническими и лабораторными маркерами начальной функции трансплантата являются: характер пробуждения больного (степень энцефалопатии), восстановление самостоятельного дыхания и возможность экстубации, клиренс лактата, уровень гликемии, уровень и динамика трансаминаз, признаки коагулопатии, почечная функция (диурез, азотемия).
3. Ранний дифференциальный диагноз природы РДТП (первичная или вторичная), а затем оценка ее обратимости (ОРДТП) у конкретного пациента имеет важнейшее значение для выбора лечебной тактики. Ранняя дисфункция трансплантата, не связанная с хирургическими причинами, которая постепенно регрессирует, оправдывает консервативную тактику, которая должна включать создание гемодинамических, газообменных, метаболических, детоксикационных, иммунологических и других условий для самостоятельного разрешения ранней дисфункции трансплантированной печени.

4. При наличии пред- и интраоперационных предпосылок для развития РДТП целесообразно назначение алпростадила в виде постоянной инфузии со скоростью 10–15 мкг/ч (может начинаться в операционной при стабильной гемодинамике и отсутствии кровотечения после реперфузии) и гепарина нефракционированного – 250–1000 Ед/ч продленно на сутки через дозатор в течение 1–2 суток (начало спустя 6 часов после операции при отсутствии кровотечения под контролем активированного частичного тромбопластинового времени/активированного времени свертывания – до 1,5–2 норм).
5. Операционными факторами, предрасполагающими к ПНФТ, следует считать повторную трансплантацию и большие объемы трансфузии эритроцитарной массы (более 2200 мл), СЗП (более 7200 мл), а также объем реинфузии крови более 900 мл.
6. Диагноз ПНФТ и показания к urgentной ретрансплантации должны быть установлены в течение 24–48 часов после операции на основании комплексной оценки клинико-лабораторной динамики.
7. Основными проявлениями ПНФТ в отличие от ОРДТП являются синхронный быстрый продолжающийся рост уровня аминотранс-аминаз и билирубина, прогрессирующий дефицит печеночных фак-торов свертывания, продолжающееся коагулопатическое кровоте-чение, гипогликемия, высокий уровень лактата (более 4,0 ммоль/л с тенденцией к росту), а также нестабильность гемодинамики, не-возможность отлучения от искусственной вентиляции легких или реинтубация, прогрессирование энцефалопатии и кома, острое почечное повреждение.
8. Показаниями к раннему началу заместительной почечной терапии следует считать:
 - олигоанурию (количество мочи менее 200 мл/12 ч);
 - гиперлактатемию с тенденцией к росту (более 5 ммоль/л);
 - метаболический ацидоз/лактатацидоз (рН менее 7,2);
 - азотемию (уровень мочевины более 30 ммол/л);
 - гиперкалиемию (K^+ более 6,0 ммоль/л);
 - дизнатриемию (Na^+ более 160 или менее 120 ммоль/л);
 - гипертермию (температура более 38,5 °C);
 - клинически и лабораторно первично не функционирующий трансплантат печени или синдром полиорганной недостаточности;
 - рефрактерную гипергидратацию, угрозу отека мозга, легких;
 - коррекцию гиперволемии при необходимости инфузии плазмы и других продуктов крови и парентерального питания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Мойсюк Л.Я., Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г.* Ранняя дисфункция трансплантата и острое повреждение почек после трансплантации печени: определения, факторы риска и клиническое значение // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. XIV. – № 4. – С. 93–102.
2. *Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г., Спирина Е.А., Корнилов М.Н., Мойсюк Л.Я.* Успешное применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при тяжелой острой дыхательной недостаточности, развившейся в раннем периоде после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 1. – С. 34–40.
3. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Погребниченко И.В., Мойсюк Л.Я., Сушков А.И., Малиновская Ю.О., Цой Д.Л.* Отдаленные результаты трансплантации трупной печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 3. – С. 45–53.
4. *Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Сушков А.И., Мойсюк Л.Я., Малиновская Ю.О., Бельских Л.В.* Ранняя дисфункция трансплантата печени: факторы риска, клиническое течение и исходы // *Трансплантология*. – 2016. – № 2. – С. 16–28.
5. *Мойсюк Я.Г., Корнилов М.Н., Попцов В.Н., Мойсюк Л.Я., Малиновская Ю.О., Сушков А.И.* Клиническое значение ранней дисфункции трансплантата печени // *Материалы VII Всероссийского съезда трансплантологов. Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 99.
6. *Погребниченко И.В., Бельских Л.В., Мещерин С.С., Круглов Д.Н., Мойсюк Я.Г., Корнилов М.Н., Попцов В.Н., Мойсюк Л.Я., Сушков А.И.* Доноры печени с расширенными критериями: влияние донорских факторов на развитие ранней дисфункции трансплантата // *Материалы VII Всероссийского съезда трансплантологов. Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 104.
7. *Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г., Спирина Е.А., Корнилов М.Н., Мойсюк Л.Я.* Успешное применение вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации при тяжелой острой дыхательной недостаточности, развившейся в раннем периоде после трансплантации печени // *Материалы VII Всероссийского съезда трансплантологов. Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI, приложение. – С. 213.
8. *Sushkov A., Moysyuk L., Malinovskaya Y., Moysyuk Y., Poptsov V., Gautier S.* Early liver allograft dysfunction: risk factors and Outcomes // *Transplant International 2015 European Society for Organ Transplantation*. – Vol. 28 (Suppl. 4). – P. 139.

Список сокращений

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
ГДФ	–	гемодиализация
ДВР	–	донор высокого риска
ДРК	–	донор с расширенными критериями
ЗПТ	–	заместительная почечная терапия
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ИРПТ	–	ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата
МНО	–	международное нормализованное отношение
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	–	острое повреждение почек
ОРДТП	–	обратимая ранняя дисфункция трансплантированной печени
ОРИТ	–	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОТП	–	ортотопическая трансплантация трупной печени
ПВВГФ	–	постоянная вено-венозная гемофильтрация
ПНФТ	–	первично не функционирующий трансплантат
РДТП	–	ранняя дисфункция трансплантированной печени
СД	–	стандартный донор
СЗП	–	свежезамороженная плазма
СПОН	–	синдром полиорганной недостаточности
ЧМТ	–	черепно-мозговая травма

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Никитина Е.А., Шевченко А.О.

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

Трансплантация сердца является эффективным методом лечения, позволяющим улучшить отделенный прогноз и качество жизни у пациентов с критической сердечной недостаточностью, добиться эффективной физической и социальной реабилитации, восстановить трудоспособность [Готье С.В. и соавт., 2016].

Отдаленный прогноз и риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца определяются целым рядом факторов, которые, с одной стороны, обусловлены взаимодействием трансплантированного органа и организма реципиента и возможным побочным действием комплексной иммуносупрессивной терапии, с другой – патофизиологическими особенностями денервированного сердечного трансплантата.

По данным опубликованных зарубежных исследований, артериальная гипертензия (АГ) у реципиентов трансплантированного сердца является распространенным клиническим синдромом, частота которого может достигать, по разным данным, от 50 до 95% через 5 лет после трансплантации сердца [Lázaro S., 2008; Lund L.H., 2016].

Связь АГ с риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий в общей популяции хорошо изучена. АГ является фактором риска преждевременной смерти, мозгового инсульта, острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности, мерцательной аритмии и др. [Бойцов С.А. и соавт., 2006; Бритов А.Н. и соавт., 2017].

Факторы, способствующие развитию АГ после трансплантации сердца, могут включать прием иммуносупрессивной терапии, в том числе препаратов – ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов, а также особенности регуляции уровня артериального давления (АД) у пациентов с денервированным сердцем, включающие отсутствие вагусного влияния, сенсibilизацию к эндогенным катехоламинам, гуморальную регуляцию

сердечной деятельности, нарушение барорефлексов, сопровождающееся задержкой жидкости [Braith R.W. et al., 1996]. Развитию АГ у больных с трансплантированным сердцем также могут способствовать почечная недостаточность, повышение тонуса и снижение ригидности магистральных артерий, нарушение диастолической функции левого желудочка и ряд других механизмов, развивающихся у реципиентов сердца на фоне сочетанного действия различных патогенетических факторов.

Клинические рекомендации по лечению АГ и профилактике нежелательных сердечно-сосудистых событий в общей популяции основаны на широкой доказательной базе. В то же время имеются противоречивые данные о патогенезе, эффективности профилактики и медикаментозной терапии АГ у реципиентов трансплантированного сердца.

Цель исследования

Определить факторы риска развития артериальной гипертензии и изучить эффективность гипотензивной лекарственной терапии у реципиентов сердца.

Задачи исследования

1. Исследовать распространенность артериальной гипертензии у реципиентов сердца в различные сроки после трансплантации.
2. Определить факторы риска развития артериальной гипертензии до-трансплантационного и раннего посттрансплантационного периода у лиц с трансплантированным сердцем.
3. Оценить клиническую эффективность и безопасность разных классов гипотензивных лекарственных средств, назначаемых в составе комплексной терапии реципиентам трансплантированного сердца с артериальной гипертензией.
4. Выявить факторы, способствующие развитию неконтролируемой артериальной гипертензии на фоне назначенной гипотензивной терапии у реципиентов сердца.
5. Выполнить сравнительный анализ частоты развития нежелательных событий у реципиентов сердца без артериальной гипертензии и реципиентов с артериальной гипертензией, получающих адекватные дозы различных гипотензивных лекарственных средств.

Научная новизна

Впервые на основании проспективного исследования крупной популяции реципиентов сердца, составившей 59,7% от всех прооперированных в России в период с 2013-го по 2016 год, была изучена распространенность АГ в разные сроки после трансплантации сердца и выявлены фак-

торы риска ее развития, связанные с дотрансплантационным и посттрансплантационным периодами, а также особенностями донорского сердца.

Новыми являются результаты, свидетельствующие о том, что прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторов рецепторов к ангиотензину при непереносимости первых) в качестве гипотензивных средств в составе комплексной терапии у реципиентов сердца сопровождается достоверно меньшей частотой развития нежелательных событий по сравнению с препаратами антагонистов кальция.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности различных классов гипотензивных средств (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензина, антагонисты кальция, диуретики), выполнена оценка их влияния на функцию почек у больных, перенесших трансплантацию сердца.

Доказано, что при своевременном назначении адекватной гипотензивной терапии в ранние сроки после трансплантации сердца артериальная гипертензия не сопровождается значимым повышением риска нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в ходе исследования результаты позволяют среди потенциальных реципиентов сердца и среди реципиентов сердца в ранние сроки после операции выявить пациентов с высоким риском развития артериальной гипертензии, а также нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Практическое значение имеют разработанные в процессе исследования рекомендации по применению гипотензивных препаратов в комплексной терапии у пациентов, перенесших трансплантацию сердца.

Результаты исследования могут быть использованы для оценки и прогнозирования эффективности лечения артериальной гипертензии и профилактики нежелательных событий у реципиентов сердца с артериальной гипертензией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Артериальная гипертензия у реципиентов сердца часто развивается уже в первые месяцы после трансплантации, с течением времени ее распространенность возрастает и спустя 3 года превышает 70%.
2. Избыточный вес, наличие артериальной гипертензии и почечной недостаточности в анамнезе, гипертрофия миокарда левого желудочка донорского сердца, а также развитие острой почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии в раннем послеоперационном периоде, повышение уровней креатинина

- в крови и развитие антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата в течение трех месяцев после операции являются факторами риска артериальной гипертензии у реципиентов сердца.
3. Назначение реципиентам сердца с артериальной гипертензией гипотензивных лекарственных средств, а именно диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов ангиотензиновых рецепторов и антагонистов кальция в адекватных дозах на фоне комплексной терапии, включающей иммуносупрессивные средства с узким терапевтическим диапазоном, патогенетически обосновано, приводит к нормализации уровней артериального давления и не сопровождается повышением риска нежелательных событий или лекарственных взаимодействий.
 4. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторов рецепторов к ангиотензину при их непереносимости) в качестве гипотензивных средств в составе комплексной терапии имеет преимущество перед антагонистами кальция у реципиентов сердца с учетом влияния на отдаленный прогноз.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (353 пациента, обследованных до и после трансплантации сердца), использованием современных клинических, лабораторных, статистических методов исследования и анализа. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Изучение биологических аспектов взаимодействия трансплантата и реципиента и разработка путей пролонгирования функции трансплантата в организме реципиента» (2012–2014 гг.), «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015–2017 гг.).

Апробация работы состоялась 24 июня 2017 года на заседании объединенной научной конференции научных и клинических отделений и лабораторий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова), кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Основные результаты работы доложены

и обсуждены на VIII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 27–29 июня 2016 г.), Третьем Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2–4 октября 2017 г.), очередном ежегодном Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 24–27 октября 2017 г.), XVIII Международном конгрессе Европейского общества трансплантологов (ESOT, Барселона, Испания, 24–27 сентября 2017 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в 1-м кардиологическом отделении ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург); в Краевом ГБУЗ Алтайского края «Алтайский краевой кардиологический диспансер» (г. Барнаул), в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ.

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В настоящее исследование были включены 353 пациента с сердечной недостаточностью III–IV ФК (NYHA), которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в период с января 2013-го по декабрь 2016 года, и пережившие 90 дней после операции. Причиной тяжелой сердечной недостаточности у 206 (58,2%) пациентов послужила дилатационная кардиомиопатия, у 130 (36,9%) – ишемическая болезнь сердца, у 12 (3,5%) – гипертрофическая кардиомиопатия и у 5 (1,4%) – рестриктивная кардиомиопатия.

Отбор пациентов на трансплантацию сердца, плановое обследование и лечение осуществлялся в кардиологическом отделении и отделении кардиохирургии № 3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Всем пациентам после трансплантации сердца назначалась иммуносупрессивная терапия по стандартной схеме, состоящая из комбинации иммуносупрессивных препаратов в подобранных дозах, в том числе

ингибиторы кальциневрина (такролимус), цитостатики (микофенолата мофетил или микофеноловая кислота) и метилпреднизолон. Дозировка преднизолона определялась сроками после трансплантации сердца и наличием в анамнезе отторжения трансплантата.

Всем реципиентам сердца проводили регулярные обследования, включавшие клиническую оценку состояния, лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, анализ коагулограммы, вирусологическое и бактериологическое исследование крови, измерение концентрации такролимуса), инструментальные методы (мониторирование артериального давления, электрокардиографию в 12 отведениях, эхокардиографию, эндомиокардиальную биопсию).

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) проводилась на 5–7-е сутки после трансплантации сердца и на 17–20-е сутки. Далее ЭМБ выполняли при плановом клиничко-лабораторном обследовании реципиентов или по показаниям. По результатам эхокардиографического исследования оценивали функциональные способности клапанного аппарата, сократительную функцию миокарда, объемные показатели левого желудочка, толщину стенок левого и правого желудочков. Коронароангиографическое исследование реципиентам сердца проводилось ежегодно или по показаниям с целью выявления стенотического поражения коронарных артерий.

Суточное мониторирование артериального давления проводилось в раннем и отдаленном периодах после трансплантации сердца с целью установления степени повышения артериального давления и оценки эффективности принимаемой гипотензивной терапии. В качестве целевых уровней артериального давления принимались параметры в диапазоне от 110/60 до 140/90 мм рт. ст.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, в качестве гипотензивных средств пациентам назначались следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), диуретики, антагонисты кальция. Лечение проводилось в режиме монотерапии или с использованием комбинаций из двух или трех препаратов.

Обработка полученных данных проводилась при помощи компьютерного программного обеспечения SPSS Statistics 17.0.1. Выживаемость без нежелательных событий оценивалась методом регрессионного анализа Каплана–Майера. Критерий Шапиро–Уилка использовался для оценки нормальности выборки. По логранговому критерию производили сравнение выживаемости без нежелательных событий в разных группах. Регрессионный анализ по Коксу применялся для определения относительного риска нежелательных событий. Полученные результаты отражены верхней и нижней границами 95% доверительного интервала (95% ДИ), средним арифметическим (М) и стандартным отклонением (SD) для параметрических данных, для непараметрических данных – медианой откло-

нения и квартильным размахом. Для сравнения зависимых переменных использовался критерий знаковых рангов Вилкоксона, для определения независимых выборок применялся критерий суммы рангов Уилкоксона. Коэффициент корреляции рангов Спирмена использовался для выявления качественных и количественных порядковых признаков.

Результаты исследования

В течение 4 лет (2013–2016 гг.) в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова было выполнено 432 операции ортотопической трансплантации сердца. Критериям включения в исследование соответствовали 353 реципиента, среди которых было 64 (18,1%) женщины и 289 (81,9%) – мужчин, средний возраст составил $45,6 \pm 1,6$ года (19–74). Ожидаемая годовичная выживаемость пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, рассчитанная с помощью Сизтлской прогностической модели SHFM, составляла менее 60%.

В исследование не включались пациенты до 18 лет ($n = 12$); лица, перенесшие повторную операцию трансплантации сердца ($n = 18$) и комбинированную трансплантацию сердца и почки ($n = 3$).

В табл. 1 представлена характеристика пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры		Число пациентов, n	%
Пол	Мужчины	289	81,9
	Женщины	64	18,1
Возраст, лет		от 19 до 74 ($45,6 \pm 1,6$)	
Диагноз	ДКМП	206	58,2
	ИБС	130	36,9
	ГКМП	12	3,5
	РКМП	5	1,4
Артериальная гипертензия		62	17,6
Сахарный диабет		47	13,3
Электрокардиостимулятор		45	12,8

Распространенность артериальной гипертензии у реципиентов в различные сроки после трансплантации сердца

До трансплантации сердца артериальная гипертензия с повышением уровней АД выше 140/90 мм рт. ст. или прием гипотензивных лекарственных средств имели место у 62 пациентов, что составило 17,6% от обще-

го числа лиц, включенных в исследование. Уже в раннем периоде после трансплантации сердца доля пациентов с АГ в общем числе реципиентов значительно возросла и продолжала увеличиваться с течением времени, прошедшего после операции.

Данные об изменении частоты встречаемости АГ у реципиентов в различные сроки после трансплантации представлены на рис. 1.

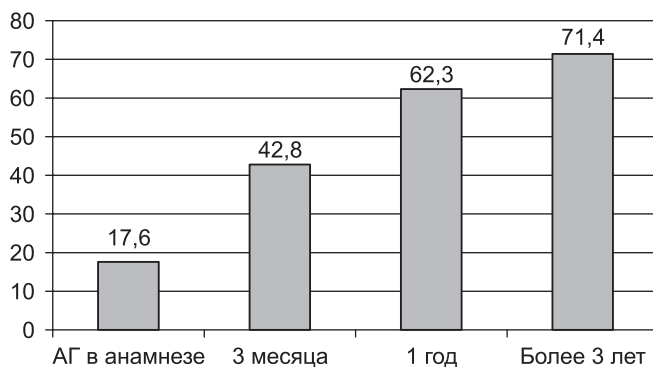


Рис. 1. Частота встречаемости артериальной гипертензии у пациентов с трансплантированным сердцем

Анализ показал, что АГ часто развивается у реципиентов сердца; в первые 3 месяца после трансплантации артериальная гипертензия выявлена у 42,8% лиц от общего числа включенных в исследование, а спустя 3 года ее распространенность увеличилась до 71,4%.

Факторы риска артериальной гипертензии у реципиентов сердца

Из 353 реципиентов через 90 дней после трансплантации сердца у 151 пациента была выявлена АГ. Сравнительный анализ выраженности факторов, патогенетически значимых и потенциально способных влиять на развитие АГ, проводили в группе реципиентов с развившейся в первые 90 дней после трансплантации АГ и в группе, включающей 202 реципиента без таковой. Факторы, потенциально способствующие развитию АГ в течение первых трех месяцев после трансплантации сердца, были разделены на предоперационные факторы, факторы раннего послеоперационного периода, в их числе были рассмотрены и донорские факторы.

Пациенты с АГ и без таковой не различались по возрасту и полу: не выявлено различий в соотношении числа мужчин и женщин в сравниваемых группах. Доля пациентов, у которых причиной развития терминальной сердечной недостаточности явилась ДКМП, и доля пациентов с дотрансплантационным диагнозом ИБС в группах реципиентов с АГ и без таковой также достоверно не различались (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ выраженности дотрансплантационных факторов у пациентов с АГ спустя три месяца после трансплантации и без таковой

Показатель	АГ	Нет АГ	Достоверность различий, р
Количество пациентов, n	151	202	—
Возраст, годы	46,2 ± 13,3	45,1 ± 14,2	0,18
Пол, муж./жен.	126/25	163/39	0,52
Исходный диагноз ДКМП, n (%)	89 (58,9)	109 (54,0)	0,078
Исходный диагноз ИБС, n (%)	59 (39,1)	71 (35,1)	0,45
ИМТ, кг/м ²	26,7 ± 4,1	24,9 ± 4,4	0,026
АГ, n (%)	34 (22,5)	28 (13,9)	0,022
Сахарный диабет, n (%)	25 (16,6)	22 (10,9)	0,094
Уровень креатинина, мкмоль/л	100,6 ± 62,6	68,8 ± 4,8	<0,001
СКФ <60 мл/мин, n (%)	14 (9,3)	8 (4,0)	0,013
Электрокардиостимулятор, n (%)	22 (14,6)	23 (11,4)	0,35

Анализ показал, что факторами дотрансплантационного периода, связанными с развитием АГ у реципиентов сердца, являются наличие АГ в анамнезе, более высокие индекс массы тела и концентрация креатинина, а также наличие хронической почечной недостаточности, характеризующейся снижением скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин.

Среди патогенетически значимых факторов раннего посттрансплантационного периода, связанных с риском развития АГ, можно назвать повышение уровня креатинина, необходимость в проведении сеансов заместительной почечной терапии, а также развитие эпизодов острого гуморального (антителоопосредованного) отторжения (табл. 3).

Из 202 реципиентов без АГ проведение сеансов заместительной почечной терапии потребовалось 30 больным, что составило 14,9% от общего числа пациентов без АГ, т. е. достоверно меньше, чем среди пациентов с АГ ($p < 0,001$). Эпизоды острого антителоопосредованного отторжения были диагностированы у 14 из 151 реципиента с АГ (9,3%), т. е. значительно чаще, чем у реципиентов без АГ, среди которых острое антителоопосредованное отторжение выявлено у 6 из 202 (2,3%) больных ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе выявлены достоверные различия в толщине задней стенки левого желудочка сердца у пациентов с АГ и без таковой: $11,9 \pm 0,8$ или $11,0 \pm 0,7$ мм соответственно, $p = 0,034$ (рис. 2).

Установлено, что наличие у пациента до трансплантации имплантированного электрокардиостимулятора, сахарного диабета II типа, а также пол, возраст и исходный диагноз не связаны с вероятностью развития АГ

Таблица 3

**Сравнительный анализ выраженности факторов раннего
посттрансплантационного периода пациентов с АГ
спустя три месяца после трансплантации и без таковой**

Показатель	АГ	Нет АГ	Достоверность различий
Количество пациентов, n	151	202	—
Концентрация такролимуса в крови, нг/мл	$10,9 \pm 3,0$	$10,6 \pm 2,7$	0,33
Уровень креатинина, мкмоль/л	$131,7 \pm 101,6$	$94,1 \pm 46,5$	<0,001
Заместительная почечная терапия, n (%)	57 (37,7)	30 (14,9)	<0,001
Отечный синдром, не связанный с дисфункцией трансплантата сердца или почечной недостаточностью, n (%)	82 (54,3)	94 (46,5)	0,15
Электрокардиостимулятор, n (%)	24 (15,9)	21 (10,4)	0,097
Эпизоды острого клеточного отторжения 3-й ст., n (%)	8 (5,3)	7 (3,5)	0,36
Эпизоды острого антителоопосредованного отторжения, n (%)	14 (9,3)	6 (2,3)	0,001

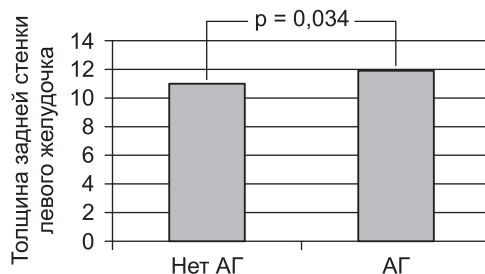


Рис. 2. Сравнительный анализ толщины задней стенки левого желудочка донорского сердца у реципиентов с АГ спустя 3 месяца после трансплантации и реципиентов без таковой

в первые 3 месяца после трансплантации. Величина концентрации такролимуса в крови, число пациентов с имплантированным после трансплантации сердца электрокардиостимулятором, частота развития отечного синдрома, не связанного с дисфункцией трансплантата либо с почечной недостаточностью, у реципиентов с АГ и без таковой также не различались.

Анализ эффективности применения гипотензивных препаратов у реципиентов сердца

У 66,9% пациентов адекватный уровень АД был достигнут на фоне применения комбинации диуретика и иАПФ, у 14,6% пациентов – диуретика и антагониста кальция, у 13,2% – монотерапия диуретиком и у 5,3% реципиентов сердца достичь целевых значений АД удалось только при использовании комбинации из трех препаратов (диуретика, иАПФ и антагониста кальция) (рис. 3).

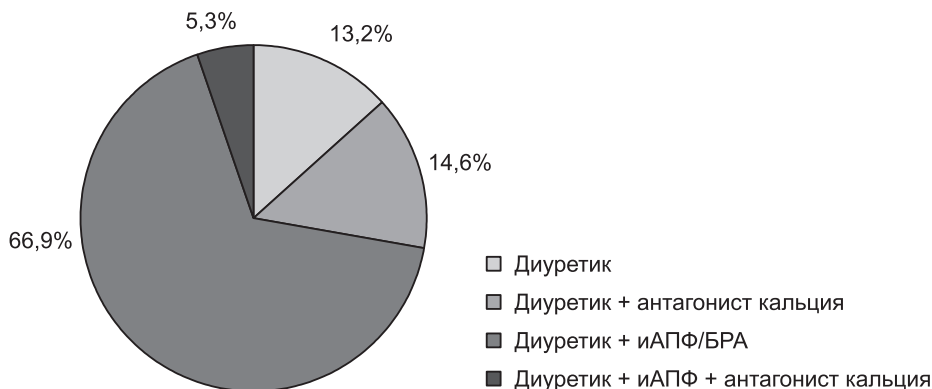


Рис. 3. Доля реципиентов сердца с АГ, требующих применения комбинированной гипотензивной терапии

У 31 (20,5%) из 151 реципиента сердца с АГ спустя 90 дней после трансплантации адекватного контроля АД с помощью медикаментозной терапии не удалось достигнуть.

Анализ показал, что пропуск приема назначенных гипотензивных лекарственных средств как минимум раз в неделю увеличивает вероятность развития неконтролируемой АГ в 3,9 раза (95% ДИ = 2,07–7,52, $p < 0,001$).

Установлено, что 20 из 31 реципиента с неконтролируемой АГ (65%) бесконтрольно, не менее двух-трех раз в неделю, дополнительно к назначенной терапии самостоятельно принимали нестероидные противовоспалительные средства, в то время как в группе с контролируемой АГ таких пациентов было 52 (43%) из 120, что составило 43% от их общего числа.

В ходе сравнения лабораторных показателей выявлено достоверное различие в уровнях креатинина в крови у реципиентов сердца с контролируемой и неконтролируемой АГ: 106 ± 39 и 191 ± 137 мкмоль/л соответственно ($p = 0,002$).

Оценка безопасности гипотензивных препаратов у реципиентов сердца проводилась на основании результатов планового обследования, которое включало сбор жалоб, физикальный осмотр, лабораторные и

инструментальные исследования. Установлено отсутствие влияния гипотензивной терапии на концентрацию такролимуса в крови у реципиентов трансплантированного сердца с АГ и без таковой (рис. 4).

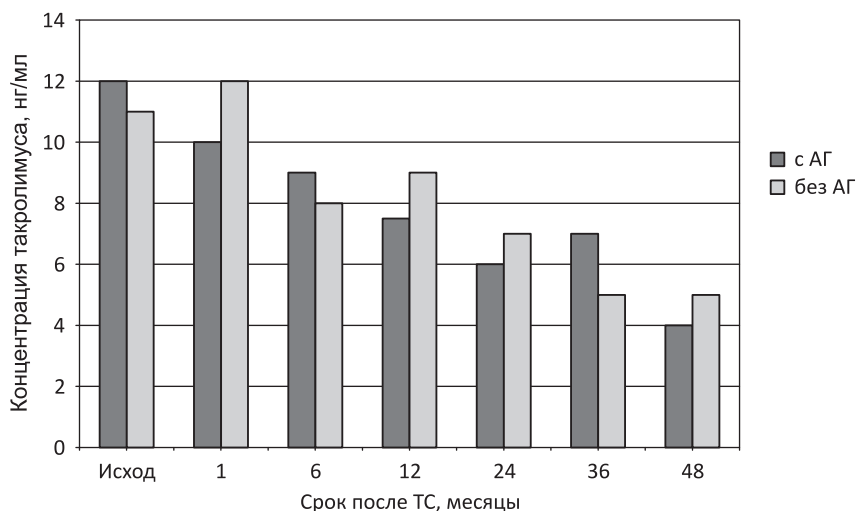


Рис. 4. Сравнительный анализ концентрации такролимуса в крови у пациентов с АГ, получающих гипотензивную терапию, и реципиентов без АГ

Ни у одного пациента на фоне приема иАПФ случаев ангионевротического отека, а также эпизодов синкопального состояния, связанного с принимаемой гипотензивной терапией, зафиксировано не было.

Среди 113 пациентов, получавших иАПФ/БРА, преходящая гиперкалиемия, не потребовавшая отмены препарата, наблюдалась у 3 реципиентов (3%). На фоне приема иАПФ у 5 пациентов (4,4%) в связи с развитием сухого кашля иАПФ заменены на БРА.

Изучение влияния артериальной гипертензии на риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца

Средний период наблюдения реципиентов сердца составил $1556,2 \pm 42,9$ (95% ДИ = 1472,1–1640,2) дня. Среди реципиентов сердца с АГ в течение всего периода наблюдения произошло 35 (23,2%) нежелательных событий, из них – 25 (16,6%) смертей; среди пациентов без АГ – 43 (21,3%), из них – 27 (13,4%) смертей.

Сравнительный анализ кривых выживаемости не выявил достоверных различий в выживаемости без нежелательных событий у реципиентов с диагностированной АГ и без таковой, $p = 0,16$ (рис. 5).

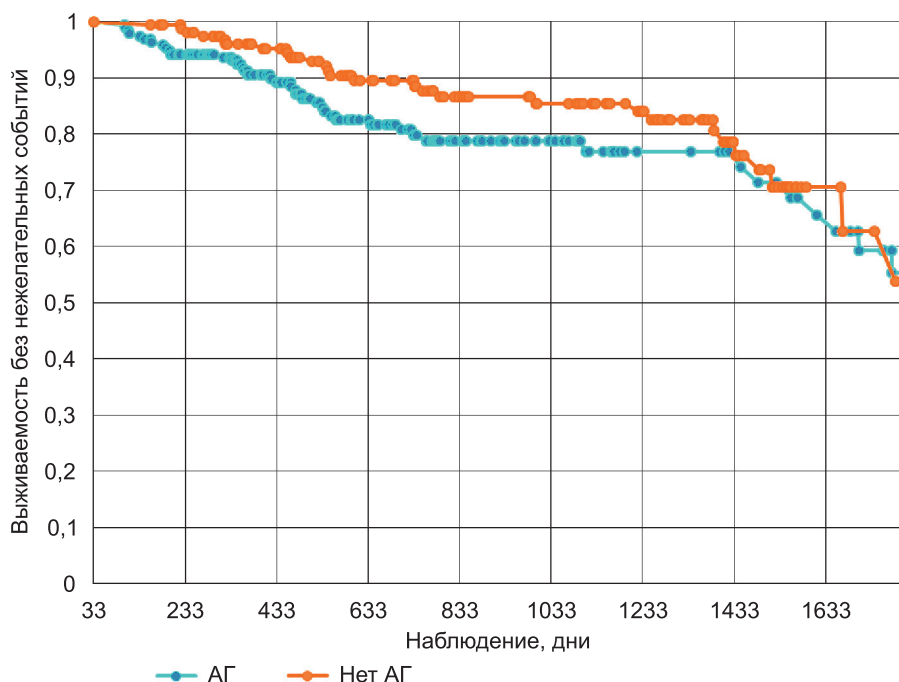


Рис. 5. Сравнительный анализ влияния АГ на риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца ($p_{\log\text{-rank}} = 0,16$)

Отсутствие достоверного влияния АГ на риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, включая смертность от всех причин, может объясняться тем, что реципиенты сердца с АГ получали медикаментозную терапию, позволяющую добиться адекватного контроля артериальной гипертензии.

Изучение влияния гипотензивной лекарственной терапии на риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у реципиентов сердца

В подгруппе из 113 пациентов, получавших иАПФ/БРА, в течение периода наблюдения выявлено 21 нежелательное событие (из них 18 летальных); в подгруппе из 27 реципиентов, получавших антагонисты кальция – 10 нежелательных событий (из них 4 летальных); из 7 реципиентов, получавших иАПФ/БРА в комбинации с антагонистом кальция – 3 нежелательных события (из них одно летальное); среди 4 реципиентов сердца, получавших в качестве гипотензивной терапии только диуретики, погибли двое.

Сравнение кривых выживаемости без нежелательных событий в подгруппах реципиентов сердца, получавших иАПФ/БРА, и реципиентов,

получавших антагонисты кальция, показало, что у реципиентов, получавших иАПФ/БРА, выживаемость без нежелательных событий достоверно лучше, чем у реципиентов, получавших антагонисты кальция, $p_{\log\text{-rank}} = 0,006$ (рис. 6).

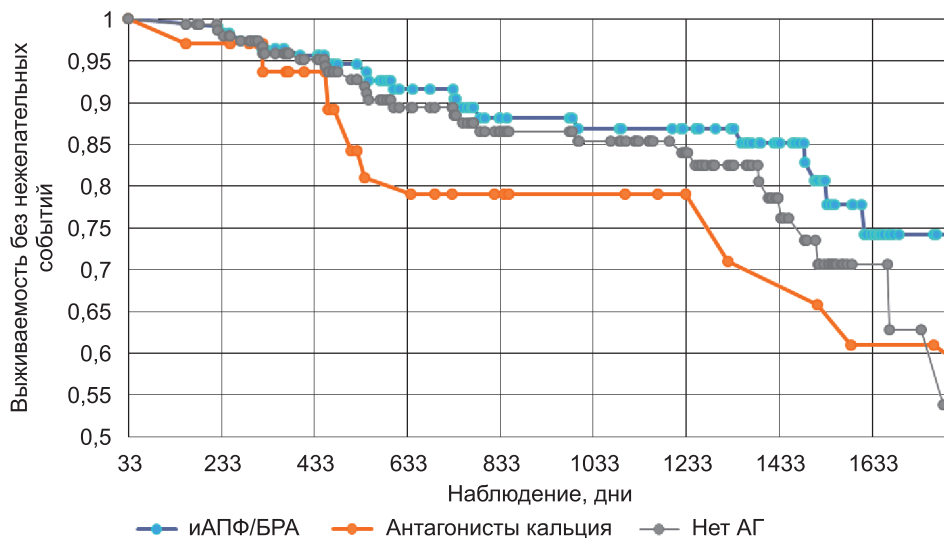


Рис. 6. Сравнение выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца без АГ, реципиентов с АГ, получавших иАПФ/БРА, и реципиентов, получавших антагонисты кальция

Различий в выживаемости без нежелательных событий между реципиентами сердца с АГ, получавшими в качестве гипотензивной терапии иАПФ/БРА, и реципиентами сердца без АГ не выявлено ($p_{\log\text{-rank}} = 0,10$).

Не выявлено достоверных различий в демографических и клинических показателях до трансплантации в подгруппах реципиентов сердца с АГ, получавших иАПФ/БРА или антагонисты кальция. У реципиентов, получающих иАПФ/БРА, уровни систолического АД через 90 дней были ниже, чем у реципиентов, получавших антагонисты кальция ($127,1 \pm 11,3$ против $132,3 \pm 8,4$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,009$). Через 180 дней после ТС в данной подгруппе пациентов также были ниже уровни систолического и диастолического АД ($123,8 \pm 8,5$ против $130,0 \pm 9,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$ и $77,5 \pm 6,0$ против $82,6 \pm 7,7$ мм рт. ст., $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, через 180 дней после ТС у лиц, получавших в качестве гипотензивной терапии иАПФ, средние значения показателя фракции выброса левого желудочка были достоверно выше ($67,7 \pm 6,2\%$ против $62,6 \pm 7,4\%$ соответственно, $p < 0,001$).

Результаты исследования позволяют сделать заключение, что иАПФ (или БРА при непереносимости первых) оказывают более благоприятное влияние на выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца с артериальной гипертензией, и потому им должно отдаваться предпочтение при подборе гипотензивной терапии. Следует учитывать, что данное исследование было спланировано как обсервационное, и полученные результаты предполагают необходимость последующего проведения сравнительного контролируемого исследования эффективности иАПФ и антагонистов кальция.

Выводы

1. Артериальная гипертензия широко распространена у реципиентов сердца: ее распространенность увеличивается со временем, прошедшим после трансплантации – 42,8% через 3 месяца, 62,3% через год и 71,4% через 3 года, в то время как в предоперационном анамнезе этот патологический синдром имеет место лишь у 17,6% потенциальных реципиентов.
2. Среди дотрансплантационных факторов риска артериальной гипертензии у реципиентов сердца выявлена достоверная связь с ее развитием индекса массы тела, уровней креатинина в плазме крови и наличия артериальной гипертензии в анамнезе; риск развития артериальной гипертензии не зависит от возраста, пола, наличия сахарного диабета и основного диагноза заболевания, определившего показания к трансплантации сердца.
3. Гипертрофия миокарда левого желудочка донорского сердца, острая почечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде, требующая проведения заместительной почечной терапии, повышение уровней креатинина или снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин, а также наличие эпизодов острого антителоопосредованного, но не клеточного, отторжения сердечного трансплантата в течение 3 месяцев после операции достоверно повышают вероятность развития артериальной гипертензии в последующем. Имплантация искусственного водителя ритма в связи с дисфункцией синусового узла, а также величина средней концентрации такролимуса в крови не влияют на развитие артериальной гипертензии у реципиентов сердца.
4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину, антагонисты кальция и диуретики, назначаемые на фоне комплексной терапии, включающей иммуносупрессивные средства с узким терапевтическим диапазоном, позволяют эффективно контролировать уровни артериального давления и не

повышают риск развития нежелательных явлений, обусловленных лекарственными взаимодействиями.

5. Выявлены факторы риска неконтролируемой артериальной гипертензии у реципиентов сердца, получающих гипотензивную терапию: пропуск приема гипотензивных средств более одного раза в неделю ($OR = 3,9$, $p < 0,001$), бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных средств более двух раз в неделю ($OR = 1,9$, $p = 0,04$), а также повышение уровней креатинина в крови; уровни артериального давления у таких пациентов нормализуются на фоне коррекции медикаментозной терапии и проведения разъяснительных бесед с пациентами и их родственниками.
6. Риск развития нежелательных событий, включающих смерть, ретрансплантацию сердца, клинически значимую болезнь коронарных артерий трансплантированного сердца, требующую реваскуляризации, на фоне адекватной гипотензивной терапии не отличается от такового в группе реципиентов без артериальной гипертензии.
7. У реципиентов трансплантированного сердца, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в качестве гипотензивной терапии, риск развития нежелательных событий ниже, чем у реципиентов, получающих антагонисты кальция.

Практические рекомендации

С целью снижения риска нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца рекомендована своевременная диагностика и выявление факторов риска развития артериальной гипертензии у реципиентов трансплантированного сердца.

При выявлении факторов риска артериальной гипертензии необходимо учитывать факторы дотрансплантационного периода, донорские факторы, а также раннего послеоперационного периода.

Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у пациентов с трансплантированным сердцем включает те же группы препаратов, что и в общей популяции, однако предпочтение необходимо отдавать ингибиторам АПФ ввиду их положительного влияния на отдаленный прогноз.

С целью оценки эффективности гипотензивной терапии реципиентам трансплантированного сердца рекомендовано выполнение суточного мониторингирования артериального давления.

Гипотензивная терапия у реципиентов сердца благоприятно переносится, не взаимодействует с иммуносупрессивной терапией, не вызывает побочных реакций.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Готье С.В., Шевченко А.О., Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Зубкова Е.А., Донцов В.В. Сравнительный анализ краткосрочного и отдаленного прогноза выживаемости реципиентов трансплантированного сердца, оперированных в разные годы // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 26–27.
2. Дворянкова Е.В., Шевченко А.О., Зубкова Е.А., Кван В.С. Стойкая ремиссия псориаза на фоне приема иммуносупрессивной терапии у пациента с трансплантированным сердцем // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 43–44.
3. Шевченко А.О., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Зубкова Е.А., Олефиренко Г.А., Шевченко О.П. Некомпактный миокард у потенциальных реципиентов сердца: морфологическая верификация // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 45.
4. 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 неангиогенеза и воспаления коррелирует с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 46–47.
5. Стаханова Е.А., Шевченко А.О., Зубкова Е.А., Можейко Н.П., Гичкун О.Е., Ильинский И.М., Шевченко О.П. Мультиплексная панель биомаркеров неангиогенеза и воспаления для скрининга отторжения трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 48–49.
6. Шевченко О.П., Стаханова Е.А., Шевченко А.О., Можейко Н.П., Зубкова Е.А., Гичкун О.Е. Фактор роста эндотелия сосудов А при остром отторжении трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 51–52.
7. Шевченко А.О., Олефиренко Г.А., Макарова Л.В., Зубкова Е.А., Шевченко О.П. У реципиентов сердца содержание растворимых рецепторов связывания конечных продуктов гликозилирования (stage) коррелирует с концентрацией плацентарного фактора роста // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 53.
8. Шевченко А.О., Улыбышева А.А., Великий Д.А., Ефимова А.В., Зубкова Е.А., Шевченко О.П. ST2 у пациентов с сердечной недостаточностью и реципиентов сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII, приложение. – С. 56.
9. Шевченко О.П., Улыбышева А.А., Аксенова А.В., Можейко Н.П., Стаханова Е.А., Донцов В.В., Никитина Е.А., Шевченко А.О. Диагностическое значение тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB и ST2 при отторжении трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – № 4. – С. 71–76.

10. Шевченко А.О., Никитина Е.А., Тюняева И.Ю. Артериальная гипертензия у реципиентов трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. XIX. – № 2. – С. 114–125.
11. Шевченко О.П., Аксенова А.В., Улыбышева А.А., Можейко Н.П., Никитина Е.А., Орлов В.И., Стаханова Е.А., Шевченко А.О. Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. XIX. – № 2. – С. 27–33.
12. Шевченко А.О., Никитина Е.А., Можейко Н.П., Тюняева И.Ю., Колоскова Н.Н. Распространенность и предикторы артериальной гипертензии у реципиентов трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. XIX. – № 3. – С. 35–39.
13. Шевченко А.О., Никитина Е.А., Колоскова Н.Н., Большакова К.Н. Артериальная гипертензия у реципиентов трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. XIX, приложение. – С. 67.
14. Шевченко А.О., Тюняева И.Ю., Никитина Е.А., Донцов В.В., Орлов В.И. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента улучшает прогноз у реципиентов сердца с гипертрофией миокарда сердечного трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. XIX, приложение. – С. 85.
15. Gautier S., Shevchenko A., Mozheiko N., Gichkun O., Akseanova A., Stakhanova K., Nikitina E., Bolshakova K., Shevchenko O. Biomarkers' panels including ST2: diagnostic efficacy in patients with rejection in the long time after heart transplantation // *Transplant International*. – 2017. – Vol. 30. – P. 223.

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина
ГКМП	– гипертрофическая кардиомиопатия
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
НМИЦ ТИО	
им. ак. В.И. Шумакова	– Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
РКМП	– рестриктивная кардиомиопатия

СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТС	– трансплантация сердца
ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия
NYHA	– (англ. New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
SHFM	– (англ. The Seattle Heart Failure Model) – Сиэтлская прогностическая модель оценки риска смерти у больных сердечной недостаточностью

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Скалецкая Г.Н., Севастьянов В.И.

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

Трансплантация островков поджелудочной железы (ПЖ) считается наиболее действенным и передовым направлением в лечении сахарного диабета типа 1, с постепенным улучшением клинических результатов, как следует из данных Международного регистра трансплантации островков (Barton et al., 2012; Balamurugan et al., 2014). Однако клиническая трансплантация островков, выделенных из ПЖ посмертных доноров, не может удовлетворить даже малую долю имеющейся потребности в проведении этого этиопатогенетического метода антидиабетического лечения. Это обусловлено рядом причин, прежде всего непреодолимой нехваткой донорских органов, определенным хирургическим риском, непродолжительностью эффекта, а также неизбежностью применения чреватой осложнениями иммуносупрессии. В связи с этим актуальным является разработка более эффективных, безопасных и доступных методов заместительной клеточной терапии сахарного диабета.

Благодаря проведению в последние годы многочисленных исследований в клеточной биологии и прогрессу в разработке биосовместимых материалов (Севастьянов и др., 2010, 2011; Amer et al., 2014) стало возможным создание тканеинженерных конструкций, которые состоят обычно из тканевого или клеточного компонента и биосовместимого матрикса.

Представляемая диссертационная работа посвящена разработке методов создания тканеинженерной конструкции ПЖ, применение которой должно помочь устранению недостатков, свойственных существующим трансплантационным методам лечения сахарного диабета 1-го типа, путем обеспечения условий для длительного выживания и функционирования донорских островков у реципиентов с сахарным диабетом.

При этом для получения достаточного для проведения работы количества панкреатической ткани в качестве наиболее доступного и хорошо

нами изученного донорского источника были использованы лабораторные кролики.

Цель исследования

Разработать модель тканеинженерной конструкции поджелудочной железы и провести ее экспериментальное исследование *in vitro* и *in vivo*.

Задачи исследования

1. Разработать метод получения жизнеспособных островкоподобных культур поджелудочной железы с инсулинпродуцирующей активностью.
2. Исследовать *in vitro* влияние резорбируемых полимерных матриц на жизнеспособность островкоподобных культур поджелудочной железы.
3. Определить состав экспериментальной модели тканеинженерной конструкции поджелудочной железы и изучить ее функционирование *in vitro*.
4. Разработать экспериментальную модель стабильного сахарного диабета 1-го типа.
5. Доказать функциональную эффективность тканеинженерной конструкции поджелудочной железы на экспериментальной модели сахарного диабета 1-го типа.

Научная новизна работы

Впервые получены островкоподобные культуры из поджелудочной железы новорожденных кроликов с инсулинпродуцирующей активностью.

Разработана экспериментальная модель стабильного сахарного диабета 1-го типа, исключаяющая его спонтанную реверсию.

Впервые разработана функционально активная экспериментальная модель тканеинженерной конструкции поджелудочной железы (ТИК ПЖ), состоящая из биополимерного гидрогелевого коллагенсодержащего матрикса и островкоподобных культур ПЖ.

Впервые установлено, что при имплантации ТИК ПЖ крысам с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа помимо прямого гипогликемического действия наблюдаются процессы регенерации в островках поджелудочной железы крыс-реципиентов, частично восстанавливающие пул β -клеток.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты могут стать основой для проведения исследований по разработке методов получения культур островковых клеток и созданию моделей ТИК ПЖ. Соблюдение разработанных в настоящей работе принципов моделирования экспериментального сахарного диабета позволит обеспечить получение достоверных результатов при апробации различных способов антидиабетического лечения. Проведенные опыты показали принципиальную возможность осуществления эффективной имплантации ТИК ПЖ у животных с экспериментальным сахарным диабетом и перспективность проведения необходимых доклинических исследований на пути к подготовке клинических испытаний.

Методология и методы исследования

Объектами для исследования явились островковоподобные культуры, полученные из ПЖ железы новорожденных кроликов, образцы матриксов и лабораторные крысы с индуцированным (путем введения стрептозотоцина) сахарным диабетом. В качестве резорбируемого матрикса ТИК использовали твердотельный пористый каркас из сополимера полилактогликолида и биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ).

Наблюдения за формированием культур, получаемых из ПЖ, осуществляли с помощью инвертированного микроскопа и биостанции. Морфологический анализ культур, ТИК ПЖ и ПЖ железы животных-реципиентов проводили с использованием как гистологических, так и специфических иммуногистохимических методик.

Базальную и стимулированную секрецию инсулина *in vitro* культурами островковых клеток и ТИК ПЖ определяли путем измерения концентрации гормона в культуральной жидкости с помощью иммуноферментного метода.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод культивирования островковоподобных культур ПЖ новорожденных кроликов позволяет получать жизнеспособные клетки с инсулинпродуцирующей активностью.
2. Матрикс БМКГ положительно влияет на сохранность морфофункциональных свойств флотирующих островковоподобных культур *in vitro*.
3. Разработанная модель ТИК ПЖ, состоящая из БМКГ матрикса и флотирующих островковоподобных культур, обладает функциональной активностью *in vitro*.

4. Предложенный способ создания экспериментальной модели стабильного сахарного диабета 1-го типа практически исключает спонтанную реверсию диабетического статуса у лабораторных крыс.
5. После имплантации разработанной модели ТИК ПЖ крысам с экспериментальным сахарным диабетом отмечается выраженное и продолжительное снижение уровня гипергликемии, а также регенерация β -клеток в собственной поджелудочной железе.

Внедрение в практику

1. Разработанный метод получения островковоподобных культур внедрен в практику научно-исследовательской работы отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.
2. Экспериментальная модель стабильного стрептозотоцинового сахарного диабета используется в отделе биомедицинских технологий и тканевой инженерии НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова при создании ТИК ПЖ человека и трансдермальной терапевтической системы инсулина.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК.

Материалы и методы исследования

Донорский источник поджелудочной железы

Донорами поджелудочной железы служили 1–2-дневные новорожденные кролики ($n = 560$), доставлявшиеся из специализированного питомника Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Каждая партия животных сопровождалась представлением ветеринарного свидетельства, подтверждавшего отсутствие в кролиководческом хозяйстве инфекционных заболеваний.

Краткое описание метода получения культур из поджелудочной железы

После последовательного извлечения и помещения в чашку Петри с холодным раствором Хенкса 10 поджелудочных желез новорожденных кроликов быстро, но тщательно очищали с помощью глазных пинцетов от капсулы и видимых кровеносных сосудов и выводных протоков, а за-

тем измельчали глазными ножницами до микрофрагментов размером не более 1 мм. После промывания холодным раствором Хенкса образовавшуюся тканевую суспензию помещали в культуральный флакон площадью 75 кв. см (Corning), в который вносили 20 мл среды 199 (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН) и 2 мл эмбриональной телячьей сыворотки (HyClone). Получение культур из ПЖ проводили в инкубаторе Sanyo при 37 °C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Наблюдение за формированием культур и их последующей инкубацией с матриксами проводили с помощью инвертированного микроскопа Nikon Eclipse TS 100 и биостанции Nikon IM-Q, позволяющей проводить мониторинг изменений в любой части культуры путем фотографирования объекта на протяжении многих суток с необходимым интервалом времени.

Образцы получаемых культур фиксировали в формалине или смеси Буэна. После рутинной процедуры обезвоживания образцы заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также подвергали иммуногистохимическому окрашиванию для выявления основных типов островковых клеток с использованием соответствующих моноклональных антител: antiinsulin и antiglucagon (фирма Sigma), а также окрашиванию на цитокератин 19 с целью выявления прогениторных клеток.

Содержание инсулина в культуральной жидкости определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа фирмы DRG (Германия).

Матриксные компоненты тканеинженерной конструкции поджелудочной железы

Исследовали два вида матрикса для ТИК ПЖ: каркасный и гидрогелевый.

Твердотельный каркасный матрикс представлял собой пористый диск (ПД) из резорбируемого сополимера полилактогликолида PDLG7507 (Puras, Нидерланды), изготовленный методом 3D-принтинга в Институте фотонных технологий Федерального исследовательского центра «Кристаллография и фотоника» РАН (рис. 1).

В качестве гидрогелевого матрикса была выбрана инъекционная форма биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (БМКГ) из линейного ряда материалов «Композиция имплантируемого гетерогенного геля» (торговый знак *Сферо®* ГЕЛЬ АО «БИОМИР сервис», Россия), г. Краснознаменск Московской обл., № ФСР 2012/13033 от 01.02.2012 г.), разработанного для клеточных технологий. БМКГ-матрикс выпускается в шприце и имеет вид прозрачного, слегка опалесцирующего гидрогеля с зернистой структурой (рис. 2).

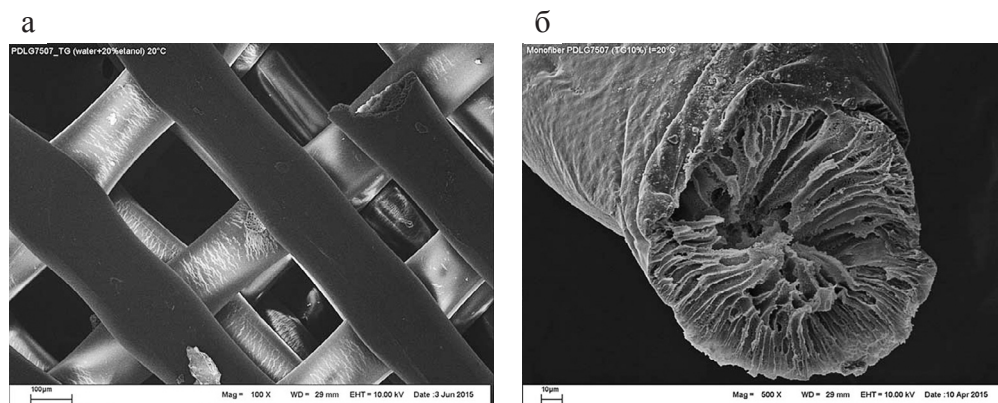


Рис. 1. Общий вид твердотельного каркасного матрикса (а) и микроструктура волокон (б). Диск диаметром 10 мм, высотой 5 мм, с толщиной волокон, образующих пористую структуру, ~100 мкм



Рис. 2. Общий вид стерильной инъекционной формы БМКГ. Характеристические параметры: средний размер микрочастиц – 150 ± 20 мкм, вязкость МКГМ – $62,9 \pm 7,9$ Па и рН = $6,8 \pm 0,1$

Исследование влияния матриксов на культуры островковых клеток

А. Каркасный матрикс

На пористые диски, помещенные в лунки культурального планшета, наслаивали культуры островковых клеток в среде 199. Лунки без дисков с культурами островковых клеток в среде 199 служили в качестве контрольных.

Б. Гидрогелевый матрикс

Два миллилитра БМКГ из стерильного шприца равномерно распределяли по дну специальной культуральной пробирки (фирма ТТР, Швейцария). Затем культуру островковых клеток аккуратно наслаивали на поверхность БМКГ-матрикса. Пробирки только с культурами островковых клеток в среде 199 служили в качестве контрольных.

В обоих случаях инкубацию матриксов с культурами островковых клеток проводили в CO_2 -инкубаторе при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO_2 , в течение 2 недель. Замену ростовой среды на свежую проводили каждые 2 суток.

Моделирование экспериментального сахарного диабета

Использовали крыс-самцов линии Wistar с начальной массой тела 200–240 г.

Животных получали из Федерального государственного унитарного предприятия «Опытно-производственное хозяйство Манихино». Крысы получали корм и доступ к воде без ограничений. Всего в опытах на крысах с экспериментальным сахарным диабетом было использовано 100 особей. Все манипуляции с животными проводили согласно правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986).

Для индукции сахарного диабета было отдано предпочтение введению антибиотика стрептозотоцина, обладающего избирательным токсическим действием на инсулинпродуцирующие β -клетки островков Ланганса. Для определения адекватной модели сахарного диабета 1-го типа, исключающей спонтанную реверсию диабетического статуса, были изучены два режима введения стрептозотоцина (Sigma): 30 крысам препарат вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 70 мг на 1 кг массы тела и 30 крысам также внутрибрюшинно вводили по 12 мг/кг/сут в течение 5 дней подряд (суммарная доза такая же – 70 мг/кг).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью компьютерного статистического пакета Biostat; достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$ (Статистический пакет, рекомендованный ВОЗ, EpiInfo 5.0).

Результаты исследований и их обсуждение

Получение культур из ПЖ новорожденных кроликов

При анализе культур были выявлены следующие структурные изменения инкубируемых микрофрагментов ПЖ.

Уже через 2–3 суток культивирования отмечалась выраженная и необратимая гибель экзокринных клеток в микрофрагментах ПЖ: происходило как бы самоочищение островковой ткани от окружающей ее экзокринной ткани. В дальнейшем на поверхности флотирующих (свободно плавающих) микрофрагментов ПЖ, приобретавших шарообразную или овоидную форму, появлялись отдельные клетки эпителиального характера с последующей интенсификацией данного процесса (рис. 3, а). Затем все эти клетки отделялись от поверхности микрофрагментов ПЖ и осаждались на дно культурального флакона. В дальнейшем «клетки-мигранты» начинали с помощью псевдоподий перемещаться, образуя диплеты, триплеты и более крупные скопления клеток (кластеры), покрывая значительную поверхность дна культурального флакона (рис. 3, б).

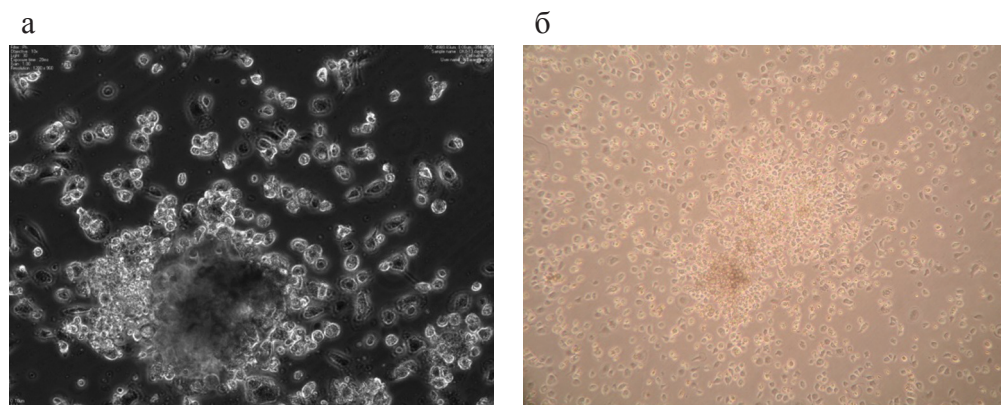


Рис. 3. Миграция островковых клеток из флотирующего микрофрагмента ПЖ новорожденного кролика (а) и их оседание на дно культурального флакона (б). Наблюдение с помощью биостанции (а – фазовый контраст, $\times 100$) и инвертированного микроскопа (б – $\times 40$)

По ходу клеточной миграции происходило уплотнение панкреатических микрофрагментов. Они приобретали четкие очертания, овоидную или шарообразную формы, напоминающие нативные островки в ПЖ, то есть имеющие органотипический характер (рис. 4, а). Иммуногистохимический анализ выявил в этих флотирующих культурах основные типы островковых клеток: α - и β -клетки (рис. 4, б), что дало основание называть их островковоподобными.

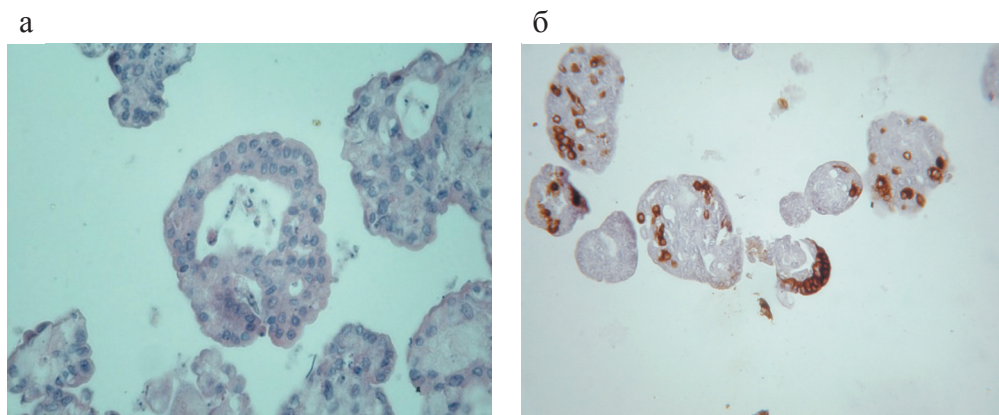


Рис. 4. Флотирующие культуры поджелудочной железы новорожденных кроликов: а – окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – иммунопозитивное окрашивание β -клеток антителами к инсулину, $\times 40$

В то же время часть инкубируемых микрофрагментов ПЖ, опустившись на дно культурального флакона, прикреплялись к нему. У них так же, как у флотирующих микрофрагментов ПЖ, происходила самоочистка от экзокринной ткани с последующим уплотнением оставшейся ткани. При этом на 5–7-е сутки наблюдали появление монослоя вокруг очага прикрепления панкреатической ткани, после чего происходило постепенное его увеличение (рис. 5).

Иммуногистохимический анализ показал, что свыше 90% клеток, формирующих однослойную культуру, экспрессировали цитокератин 19 –

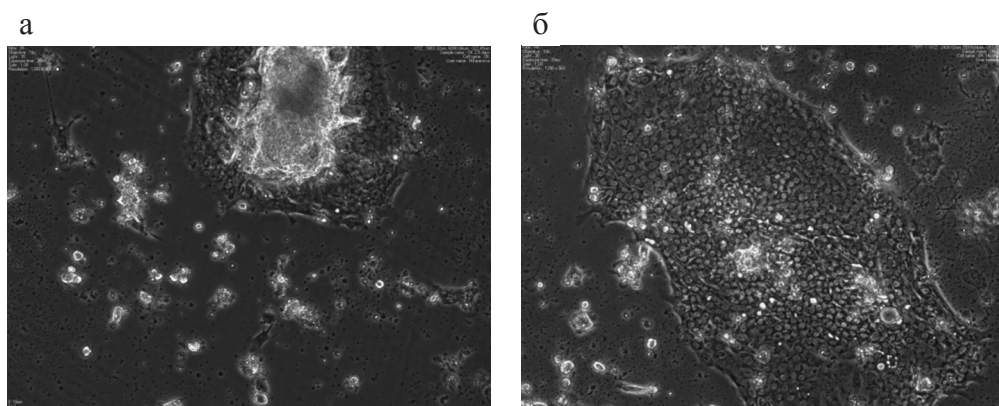


Рис. 5. Формирование монослоя вокруг прикрепления микрофрагмента ПЖ новорожденного кролика. Наблюдение с помощью инвертированного микроскопа биостанции Nikon IM-Q. Фазовый контраст. $\times 100$

специфический маркер протокового эпителия, который является источником прогениторных клеток ПЖ. При этом негативная реакция на инсулин и глюкагон свидетельствовала об отсутствии дифференцировки прогениторных клеток в островковые клетки на данном сроке культивирования (до 14 суток).

Таким образом, были выделены три типа культур островковых клеток: флотирующие островкоподобные культуры (ФОК), имеющие органотипический характер, суспензионные цитотипические (полученные вследствие миграции островковых клеток из флотирующих микрофрагментов ПЖ) и прогениторные клетки, происходящие из эпителия выводных протоков.

Для того чтобы экспериментальная модель ТИК ПЖ проявляла достоверно регистрируемую функциональную специфичность, ее клеточный компонент должен состоять из культур островковых клеток, обладающих заметной инсулин-продуцирующей активностью. В связи с этим было решено не использовать в настоящих исследованиях по созданию ТИК ПЖ однослойные культуры, представляющие собой прогениторные клетки. Последние не содержат значимое количество зрелых β -клеток, обладающих инсулинпродуцирующей способностью. Возможно, в дальнейших исследованиях будут созданы условия для активной дифференцировки прогениторных клеток в β -клетки, что обусловит их включение в клеточно-тканевую компонент ТИК ПЖ.

Культуры, представляющие собой суспензию островковых клеток, мигрировавших из культивированных микрофрагментов ПЖ, были исключены из «претендентов» на роль компонента ТИК ПЖ по другой причине. Оказалось, что такие цитотипические культуры не обладают достаточной жизнеспособностью: уже к 5–7-м суткам инкубации *in vitro* у части культивируемых клеток стала отмечаться вакуолизация цитоплазмы, которая в дальнейшем приобретала массовый характер, и к исходу 10–12 суток доля нежизнеспособных клеток становилась подавляющей. Кроме того, концентрация инсулина в культуральной жидкости практически не увеличивалась при проведении глюкозно-теофиллинового стимуляционного теста, что свидетельствовало о неспособности содержащихся в суспензионной культуре β -клеток осуществлять выброс инсулина по принципу обратной связи, что необходимо для их функционирования *in vivo*.

В отличие от описанных двух типов культур (прогениторных и суспензионных) ФОК ПЖ в течение длительного времени сохраняли жизнеспособность и гормональную активность. При этом флотирующие культуры оказались способны продуцировать инсулин *in vitro* по принципу обратной связи. Анализ проб культуральной жидкости показал, что базальный уровень концентрации инсулина увеличивался более чем в 1,5 раза после 60-минутной стимуляции ФОК повышенным содержанием глюкозы и теофиллином.

В связи с этим в качестве клеточного компонента ТИК ПЖ были выбраны флоатирующие островковоподобные культуры.

Изучение влияния in vitro каркаса в виде пористых дисков на флоатирующие островковоподобные культуры

При совместной инкубации ФОК и образцов 4 пористых дисков (ПД), помещенных по одному в лунки культурального планшета, не было отмечено признаков прикрепления или другого взаимодействия культур и каркасного матрикса из резорбируемого сополимера полилактогликолида.

Для увеличения площади контакта ФОК с поверхностью ПД 8 образцов подвергли механическому «разволокнению» многоволоконной его структуры, вплоть до получения в значительной степени отдельных филаментов. Кроме того, с целью создания более комфортных условий для совместной инкубации ПД и ФОК по два диска (теперь уже разволокненные) с культурами помещали не в лунки планшета, а в 4 оригинальные культуральные пробирки конической формы с горизонтальным дном площадью 10 см² (фирма TPR, Швейцария).

В первые 5–7 суток культивирования наблюдалось прикрепление островковых клеток, мигрировавших из ФОК, к поверхности полилактогликолидных волокон, как одиночных, так и их сплетений в пределах разволокненных ПД (рис. 6).

Однако к исходу 10-дневной совместной инкубации ФОК и ПД было отмечено открепление клеток от волокон и к 2-недельному сроку – их деградация и полное разрушение. Так как контрольная инкубация ФОК (без ПД) показала хорошую их выживаемость, был сделан вывод о неспособности ПД из полилактогликолида поддерживать жизнеспособность

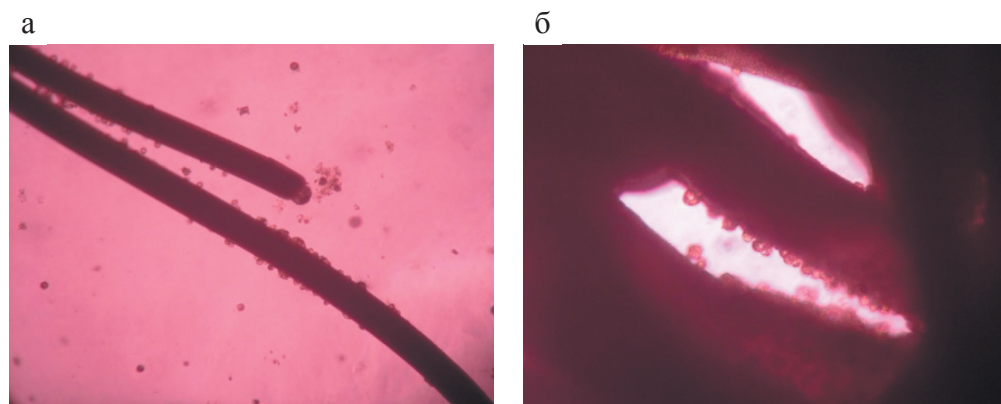


Рис. 6. Пятые сутки совместной инкубации ФОК и ПД. Активное прикрепление островковых клеток к поверхности волокон ПД; а – $\times 40$, б – $\times 200$

клеток и невозможности их использования в качестве матриксного компонента ТИК ПЖ.

Исследования по определению взаимного влияния биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (БМКГ) и флотирующих островковоподобных культур

При культивировании ФОК в присутствии БМКГ культуры опускались на дно культурального флакона (рис. 7, а) с последующим прикреплением их к БМКГ (рис. 7, б) и образованием однослойных зон роста вокруг места адгезии ФОК, что свидетельствовало о хороших матриксных свойствах БМКГ.

Проведенные длительные наблюдения показали положительное влияние БМКГ-матрикса на жизнеспособность ФОК, что обеспечило формирование ТИК ПЖ (рис. 8). При этом помимо островковых клеток с по-

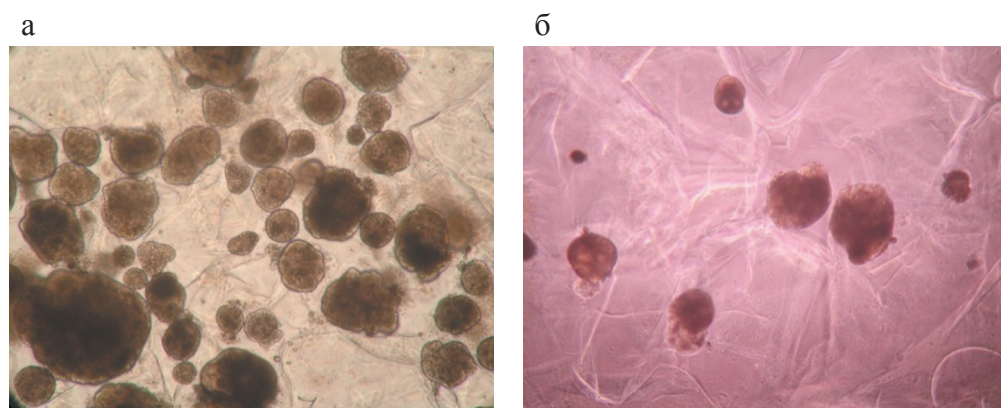


Рис. 7. Оседание и прикрепление ФОК поджелудочной железы на поверхность БМКГ. Инвертированный микроскоп, ×40

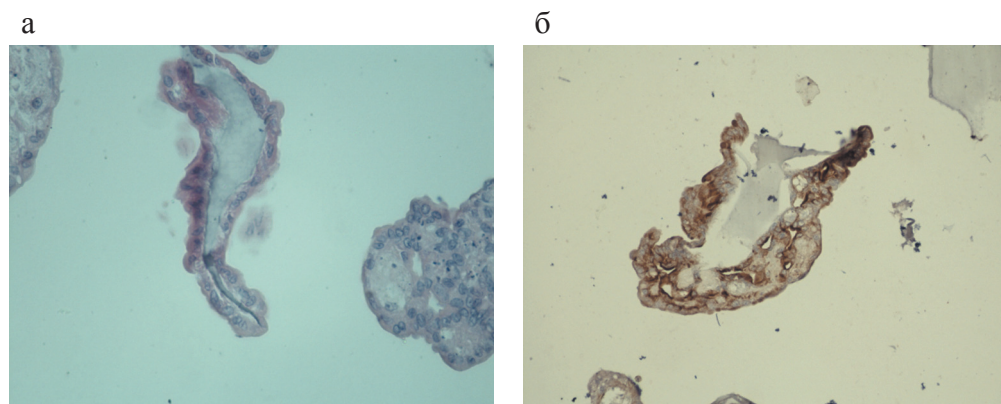


Рис. 8. Микрофотографии ТИК ПЖ. ×200

мощью иммуногистохимического окрашивания на цитокератин 19 в ней были выявлены прогениторные клетки ПЖ (рис. 8, б). Биохимический анализ проб культуральной жидкости доказал инсулинпродуцирующую функцию ТИК ПЖ.

Параллельная инкубация ФОК в отсутствие БМКГ показала их меньшую морфофункциональную сохранность, чем в составе ТИК ПЖ.

Результаты моделирования экспериментального сахарного диабета 1-го типа с помощью стрептозотоцина

В 1-й группе крыс ($n = 30$), которым стрептозотоцин ввели внутрибрюшинно однократно в дозе 70 мг на 1 кг массы тела, двое животных погибли на 5–7-е сутки при отсутствии характерных признаков диабетического статуса. Очень низкий уровень гликемии (менее 2,9 ммоль/л), наблюдавшийся у этих крыс, свидетельствует о том, что смерть животных наступила, скорее всего, от гипогликемической комы, которая могла развиваться у них вследствие массового разрушения β -клеток стрептозотоцином и выбросом в кровоток больших количеств содержавшегося в них инсулина. Кроме этих крыс, погибли еще четверо, но летальный исход наступил у них через 8–14 дней на фоне тяжелой гипергликемии (более 33,3 ммоль/л). К концу 8-недельного наблюдения (срок опыта) выраженные признаки диабетического статуса сохранялись у 16 животных, и гликемия у них составила в среднем 24,6 ммоль/л. У оставшихся 7 крыс была отмечена тенденция к снижению концентрации глюкозы в крови вплоть до субнормальных цифр (в среднем 12,3 ммоль/л. Примечательно, что у всех этих крыс уровень гипергликемии через 2 недели после введения стрептозотоцина не превышал 20 ммоль/л, составив в среднем 16,6 ммоль/л. В это же время у 16 крыс с сохранившимся выраженным и стойким диабетическим статусом гипергликемия превышала 20 ммоль/л, составив в среднем 23,5 ммоль/л. Можно сделать вывод о том, что однократное внутрибрюшинное введение стрептозотоцина (70 мг/кг) не может гарантировать получение стойкой экспериментальной модели сахарного диабета. Более того, примерно у четверти крыс возможна частичная реверсия диабета, что может привести к ошибочной оценке результатов проведения того или иного метода лечения экспериментального сахарного диабета.

Более обнадеживающие результаты дали наблюдения за крысами из 2-й группы ($n = 30$), которым было осуществлено дробное введение стрептозотоцина в той же (суммарно) дозе – 70 мг/кг. Такой способ индукции экспериментального сахарного диабета, как оказалось, имеет ряд преимуществ. Во-первых, ни у одного из животных не было отмечено развитие гипогликемического состояния, что можно объяснить отсутствием вероятности массовой гибели β -клеток. Во-вторых, не было за-

регистрировано сверхвысоких уровней гликемии, которые сами по себе могли привести к гибели животных. Наконец, только у 2 из 30 крыс (то есть в 6,6% случаев) была отмечена тенденция к снижению развившейся после индукции сахарного диабета гипергликемии, и у обоих животных через 2 недели после последнего введения стрептозотоцина она была менее 20 ммоль/л.

Таким образом, как при однократном, так и при дробном внутрибрюшинном введении той же дозы стрептозотоцина определенной гарантией наступления необратимо стабильного диабетического статуса может служить регистрация у подопытных крыс гипергликемии, превышающей 20 ммоль/л через 2 недели после введения стрептозотоцина. Дробное введение стрептозотоцина позволяет обеспечить стойкий диабетический статус у существенно большего процента животных, подвергшихся индукции диабета, благодаря практическому исключению гибели животных, как от гипогликемии, так и очень высокой гипергликемии. При этом вероятность спонтанной реверсии диабета очень мала. Поэтому именно методика с дробным введением стрептозотоцина была нами применена при формировании экспериментальной модели сахарного диабета.

Имплантация ТИК ПЖ в полость брюшины крысам с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа

После дробного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина 40 крысам 32 из них со стабильным течением сахарного диабета были отобраны и использованы в качестве реципиентов и контроля. Животных разделили на 2 равных по количеству и равноценных (по среднему содержанию глюкозы в крови) группы. В группу № 1 включили 16 крыс, которым в полость брюшины ввели ТИК ПЖ в среде 199, в группу № 2 – 16 крыс, которым не проводилось никакого лечения.

Наблюдение за всеми животными с измерением у них гликемии продолжалось 8 недель после имплантации ТИК ПЖ.

У 14 из 16 крыс подопытной группы после внутрибрюшинного введения ТИК ПЖ уже через 2 недели практически исчезли характерные клинические признаки сахарного диабета, восстановилась прибавка в массе тела. При этом у них было отмечено существенное снижение уровня гипергликемии, и к исходу 4–5 недель содержание глюкозы в крови снизилось в среднем на 10–11 ммоль/л, стабилизировавшись на уровне, в среднем меньшим почти в 2 раза по сравнению с гликемией до имплантации (табл.).

Таким образом, с достаточной степенью достоверности ($p < 0,05$) было установлено, что внутрибрюшинное введение образцов ТИК ПЖ крысам с экспериментальным сахарным диабетом приводило к значительному и

Таблица

**Изменение гликемии (ммоль/л) у крыс после имплантации ТИК
ПЖ в полость брюшины (n = 16)**

№ крысы	Недели до (–) и после (+) имплантации ТИК ПЖ										
	– 2	– 1	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4	+ 5	+ 6	+ 7	+ 8
3	21,2	23,9	24,3	21,8	19,9	18,1	16,4	12,3	10,7	10,1	9
4	16,6	25,8	25,7	23,5	19,2	16,1	15,3	14,2	13,9	13,8	14,1
6	25,2	22,9	23,6	16,7	18,4	17,4	15,5	15,4	14	14,9	14,5
7	24,6	25,8	25,7	19,2	15,3	13,9	11,7	14,1	13,2	11,6	9,6
8	24,3	21,6	22	16,5	11,8	10,7	11,5	9,8	10,9	9,9	8,8
10	26,6	22,8	25,1	24,9	22,2	23	20,6	16,9	13,8	11,4	11,9
11	20,3	21,6	22	21,1	19,9	15,8	14,8	14,2	13,9	13,8	12,5
12	27,7	23,1	26	21,4	21	24,1	12,7	13,3	11,6	10,2	10,9
13	16,9	23,2	26,5	25,3	24,9	22,8	22,4	19	18,4	18,1	16,9
15	24,4	23,6	21,1	19,6	14,7	11,9	13,4	11,8	10,1	13,7	10
18	25	24,9	23,2	22,1	24,6	20,7	14	12,8	12,7	14,8	13,3
19	17,7	23,1	26	24,8	21,4	20,7	20,1	16,6	14,3	14,9	15
20	24,4	28,6	31,1	30,3	26,6	20,4	14,7	14,9	15,8	16,1	16,4
21	18,3	24,7	27,2	23,8	22,1	23,4	24,6	22,7	22,1	22,5	22,6
28	23,1	30,2	31,1	30,4	28,2	25	21,1	21,6	21,4	20,9	21
39	23,1	22,2	21,9	18,2	13,1	12,6	14	12,5	13,4	9,8	12,5
М	22,5	24,3	25,2	22,5	20,2	18,5	16,4	15,1	14,4	14,2	13,7
σ	3,5	2,4	3	4,1	4,7	4,7	4	3,5	3,5	3,8	4

стойкому снижению уровня гликемии, который сохранялся, по меньшей мере, на протяжении 8 недель (обычный срок оценки посттрансплантационного эффекта) после имплантации.

В контрольной группе у всех 16 животных сохранялись ярко выраженные клинические признаки сахарного диабета. При этом высота гипергликемии через 2 недели и 8 недель после введения стрептозотоцина практически не изменилась, составив соответственно $24,8 \pm 2,7$ и 24 ± 2 ммоль/л (различие статистически не значимое, $p > 0,05$).

Гистологическое исследование поджелудочной железы контрольных крыс выявило лишь единичные β -клетки в островках (рис. 9, а), что подтвердило избирательное повреждение β -клеток стрептозотоцином при отсутствии признаков их видимой регенерации. В противоположность этому у подопытных животных с имплантированной ТИК ПЖ гистологический анализ их собственной поджелудочной железы, проведенный по окончании 8-недельного эксперимента, выявил значительное количество инсулинсодержащих клеток, что можно считать морфологическим свидетельством регенерации β -клеток (рис. 9, б).

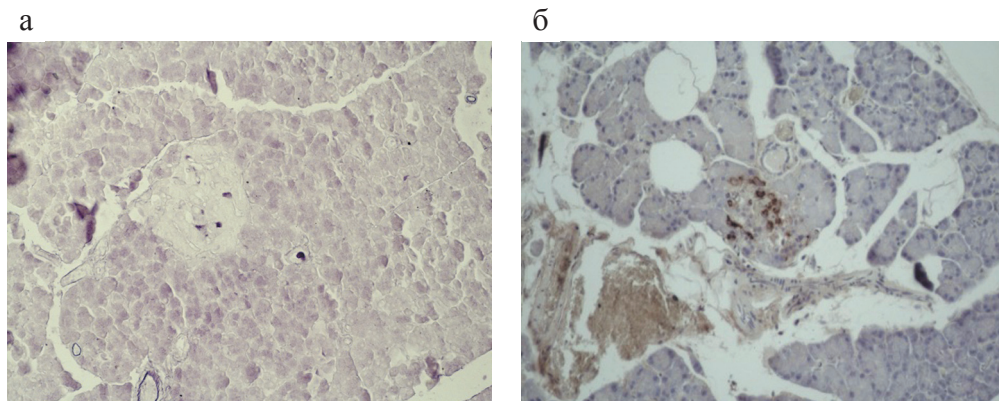


Рис. 9. а – единичные сохранившиеся β -клетки в островке (в центре) поджелудочной железы крысы с тяжелым сахарным диабетом (контроль); б – регенерация β -клеток в островке поджелудочной железы крысы с тяжелым сахарным диабетом через 8 недель после внутрибрюшинной имплантации ТИК ПЖ. Окрасивание гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрасивание антителами к инсулину. $\times 200$

Полученные данные позволили предположить наличие комбинированного антидиабетического эффекта при внутрибрюшинном введении ТИК ПЖ, обусловленного как непосредственным функционированием имплантата, так и его стимулирующим влиянием на регенерацию β -клеток в собственных островках крыс-реципиентов.

Выводы

1. Предложен и обоснован состав экспериментальной модели тканеинженерной конструкции поджелудочной железы, матриксом которой выбран биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель, а клеточной составляющей – флотирующие островковоподобные культуры поджелудочной железы новорожденных кроликов.
2. Разработан метод получения флотирующих островковоподобных культур поджелудочной железы, проявляющих инсулинпродуцирующую активность.
3. В процессе формирования органотипических островковоподобных культур возможно получение цитотипических культур, состоящих из островковых клеток, и однослойных культур, состоящих из прогениторных клеток поджелудочной железы.
4. Показано, что при культивировании флотирующих островковоподобных культур поджелудочной железы в присутствии биопо-

лимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля происходит прикрепление культур к матриксу и формирование тканеинженерной конструкции поджелудочной железы, проявляющей инсулинпродуцирующую функцию на протяжении всего срока эксперимента (2 недели).

5. Для доказательства *in vivo* функциональной эффективности модели тканеинженерной конструкции поджелудочной железы разработаны критерии стабильности экспериментального сахарного диабета 1-го типа (крысы линии Вистар), исключаяющие его спонтанную реверсию.
6. При внутрибрюшинной имплантации модели тканеинженерной конструкции поджелудочной железы крысам с экспериментальным сахарным диабетом происходит выраженное и продолжительное снижение уровня гипергликемии. Помимо прямого сахароснижающего действия наблюдаются процессы регенерации в островках поджелудочной железы крыс-реципиентов, частично восстанавливающие пул β -клеток.

Практические рекомендации

1. Разработанный метод культивирования микрофрагментов поджелудочной железы позволяет получить три типа культур: флотирующие островковоподобные, имеющие органотипический характер, суспензионные цитотипические, состоящие из островковых клеток, и однослойные, состоящие из прогениторных клеток поджелудочной железы.
2. Биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель может служить матриксом для тканеинженерной конструкции различных органов и тканей.
3. Для правильной интерпретации опытов по проведению антидиабетического лечения у лабораторных крыс рекомендуется использовать животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом, соответствующим критериям стабильности (гликемия более 20 ммоль/л через 2 недели после введения стрептозотоцина), исключаяющих спонтанную реверсию гипергликемии.
4. Следует учитывать, что имплантация тканеинженерной конструкции поджелудочной железы способна оказывать не только прямое гипогликемизирующее действие, но и стимулировать частичное восстановление инсулинпродуцирующей активности собственных β -клеток реципиента вследствие их регенерации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н., Пушкова И.А., Скалецкая Г.Н., Бельских Л.В., Погребниченко И.В. Новые методические подходы к получению островков из донорской поджелудочной железы // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. Материалы VI Всероссийского съезда трансплантологов, сент. 2012. – Т. XIV. – С. 289.
2. Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н., Скалецкая Г.Н., Перова Н.В., Севастьянов В.И., Скалецкий Н.Н. Влияние микроструктурированного коллагенсодержащего гидрогеля на культуры островковых клеток поджелудочной железы // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – № 1. – С. – 29–33.
3. Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н., Скалецкая Г.Н., Перова Н.В., Севастьянов В.И., Скалецкий Н.Н. Первый опыт создания тканеинженерной конструкции на основе культур островковых клеток поджелудочной железы и биodeградируемого матрикса // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. Материалы VII Всероссийского съезда трансплантологов, май 2014. – Т. XVI. – С. 246.
4. Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н., Скалецкая Г.Н., Севастьянов В.И. Создание тканеинженерной конструкции поджелудочной железы с целью ее применения в лечении сахарного диабета // 2-й Национальный конгресс по регенеративной медицине. Материалы конгресса. – 2015. – С. 182.
5. Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Баранова Н.В., Скалецкая Г.Н., Севастьянов В.И. Выявление островкового потенциала донорской поджелудочной железы с использованием иммуноморфологического анализа // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – № 1. – С. 31–37.
6. Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Баранова Н.В., Скалецкая Г.Н. Анализ островкового потенциала донорской поджелудочной железы на основании данных ее иммуноморфологического исследования // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. VIII, приложение. – С. 214.
7. Скалецкая Г.Н., Скалецкий Н.Н., Севастьянов В.И. Перспективы применения тканеинженерных конструкций поджелудочной железы в лечении сахарного диабета 1-го типа // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – № 4. – С. 133–145.

Список принятых сокращений

- БМКГ – биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель
- ПД – пористые диски
- ПЖ – поджелудочная железа
- ТИК – тканеинженерная конструкция
- ФОК – флотирующие островковоподобные культуры

БИОПОЛИМЕРНЫЙ ГИДРОГЕЛЕВЫЙ МИМЕТИК ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

*Тарасов И.В., **Никитин А.А.**, Севастьянов В.И.*

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

Артрозы височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) относятся к числу распространенных заболеваний, длительных и тяжелых по своему клиническому течению и тяжело поддающихся лечению (Helmick C.G., 2008, 2015).

Частота встречаемости дегенеративно-дистрофических заболеваний ВНЧС в России составляет от 42 до 85% (Кузнецов А.Н., 2011, 2012). Артрозы являются следствием хронических дистрофических процессов в хрящевой, костной и соединительной ткани (Кузнецов А.Н., 2011, 2012). Они развиваются при нарушении равновесия между нагрузкой на сустав и физиологической выносливостью его тканей. У лиц пожилого возраста как проявление возрастных особенностей изменение хрящевых тканей может наступать без патологических процессов (Семелева Е.И., 2014; Gelber A.C., 2014).

В основе развития заболевания лежит дегенеративно-дистрофический процесс, вследствие которого могут присоединяться вторичные воспалительные явления, образующиеся в результате травматизации синовиальной оболочки и мягких параартикулярных тканей остеофитами и внутрисуставными инородными телами (кусочки некротизированного хряща), образующимися в процессе заболевания (Bennell K.L., 2010). В ходе хронического процесса поражается суставной хрящ, причем дегенерация его происходит в зоне максимальной нагрузки. Эта зона подвергается истончению, разволокнению и «растрескиванию» хрящевой ткани, что приводит сначала к неровностям на его поверхностях, а затем к появлению глубоких дефектов с обнажением подлежащей кости. Отмечается нарушение структуры коллагеновой сети (Englund M. Et al., 2009; Neuman P., 2009; Hunter K., Kalathingal S., 2013).

Ввиду отсутствия в суставном хряще камбиальных клеток поверхностный его дефект не заполняется полноценной хрящевой тканью, и происходит так называемая «неполная регенерация». При сквозных повреждениях хряща, проникающих в субхондральную костную ткань, активизируются процессы репарации, и в основном эти дефекты замещаются волокнистым хрящом, являющимся непригодным для нормального функционирования сустава (Heinegard D., 2011).

В частности, клиника заболевания характеризуется хроническим болевым синдромом, суставным шумом, ограничением открывания рта. То есть функциональность сустава снижается по ходу заболевания, снижается качество жизни пациента. Лечение артроза основывается в первую очередь на определении этиологического фактора и его коррекции (Dworkin S.F., 1992; Poveda-Roda R., 2007; Egloff, C., 2012; Wang, X.D., 2012).

Для купирования процессов в элементах сочленения в комплекс лечебных мероприятий включаются медикаментозная терапия, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов и гиалуроновой кислоты, физиотерапия, миогимнастика, массаж, механотерапия (Tomas X., 2006; Zhang W., 2008; Sinusas K., 2012; Atkins, D.V., Eichler DA, 2013). В тяжелых случаях деформирующего ОА, при резко выраженном нарушении функции сустава используются хирургические методы лечения: моделирование головки нижней челюсти – артропластика, протезирование суставной ямки, полное эндопротезирование ВНЧС, репозиция диска (Kirkley A., 2008; Lappattarakasem W., 2008; Moseley, J.B., 2002).

В последнее десятилетие разработано новое поколение тканевых миметиков – имплантируемых материалов синтетического, полусинтетического и природного происхождения, обеспечивающих сходное с природным внеклеточным матриксом (ВМК) микроокружение (*синонимы*: среду, нишу) для поддержания пролиферации и дифференцировки клеток и стимулирующих регенерацию поврежденных мягких и костных тканей (Севастьянов В.И., Перова Н.В., Патент РФ № 2433828, 2011 г.; Fisher S.A. et al., 2014; Севастьянов В.И., Перова Н.В., 2014).

Экспериментально доказаны и клинически подтверждены высокие биосовместимые и биостимулирующие свойства биополимерных имплантатов – тканевых миметиков природного происхождения, способствующие регенерации в местах повреждения тканей и препятствующие формированию рубцовой ткани (Перова Н.В. и др., 2004; Sevastianov V.I. et al., 2005, 2009, 2007; Shagidulin M. et al., 2010; Готье С.В. и др., 2013; Surguchenko V.A. et al, 2013, 2014; Севастьянов В.И. 2014, 2015).

Полученные положительные результаты применения биополимерных миметиков ВМК при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов (Сайковский Р.С. и др., 2013; Севастьянов В.И. и др., 2015; Соловьева И.В. и др., 2016), при травмах периферической нервной системы (Федяков А.Г., Древаль О.Н. и др., 2010), в тканевой инженерии и регене-

ративной медицине (Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А и др., 2013; Севастьянов В.И. и др., 2014, 2015) дали основание предположить о возможности их использования для разработки нового малоинвазивного способа лечения артрозов височно-нижнечелюстных суставов.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава с использованием инъекционной формы биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (БМКГ).

Задачи исследования

1. Обосновать возможность использования биополимерных гидрогелевых миметиков ВКМ в лечении больных с остеоартрозом ВНЧС.
2. Разработать малоинвазивный метод лечения больных с остеоартрозом ВНЧС с применением инъекционной формы миметика внеклеточного матрикса БМКГ.
3. Определить показания и противопоказания клинического применения миметика внеклеточного матрикса БМКГ при остеоартрозе ВНЧС.
4. Предложить алгоритм лечебно-диагностических действий для лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями ВНЧС.
5. Провести сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с остеоартрозом ВНЧС с использованием миметика внеклеточного матрикса БМКГ и традиционного способа лечения.
6. Определить экономическую эффективность лечения пациентов с остеоартрозом ВНЧС с использованием миметика внеклеточного матрикса БМКГ.

Научная новизна

Впервые в клинической практике предложено использовать биополимерный гидрогелевый миметик внеклеточного матрикса для лечения пациентов с остеоартрозом ВНЧС.

Предложен и обоснован алгоритм лечебно-диагностических мероприятий для лечения пациентов с остеоартрозом ВНЧС с применением миметика внеклеточного матрикса БМКГ.

На основании разработанного алгоритма оптимизирован этап предоперационного обследования, сформулированы показания и противопоказания лечения остеоартроза ВНЧС с использованием миметика внеклеточного матрикса БМКГ.

Разработан новый малоинвазивный метод с применением инъекционной формы БМКГ для лечения больных остеоартрозом.

Научная и практическая значимость

Дано научное обоснование возможности применения биополимерных гидрогелевых миметиков ВКМ для лечения остеоартроза ВНЧС.

Предложен алгоритм лечебно-диагностических мероприятий с использованием БМКГ, который позволил оптимизировать предоперационное обследование и определить показания/противопоказания к малоинвазивному вмешательству для лечения ОА ВНЧС.

Внедрен в клиническую практику новый малоинвазивный метод лечения пациентов с остеоартрозом ВНЧС, заключающийся в артропункции ВНЧС с однократным введением в полость сустава инъекционной формы миметика внеклеточного матрикса БМКГ, что позволило сократить сроки лечения, ускорить социальную реабилитацию, улучшить качество жизни пациентов.

Методология и методы исследования

В работе использован комплекс клинико-лабораторных методов и инструментальных методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование биополимерных гидрогелевых миметиков внеклеточного матрикса для лечения остеоартроза ВНЧС.
2. Показания и противопоказания к артропункции височно-нижнечелюстного сустава с применением миметика внеклеточного матрикса БМКГ.
3. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, позволяющий оптимизировать предоперационное обследование и определить показания к малоинвазивной операции.
4. Протокол техники артропункции ВНЧС с применением миметика внеклеточного матрикса БМКГ.
5. Малоинвазивная операция с применением миметика внеклеточного матрикса БМКГ по сравнению с традиционным методом лечения пациентов с остеоартрозом ВНЧС является эффективным способом лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний.
6. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий после внутрисуставной инъекции БМКГ, обеспечивающий уменьшение послеоперационных осложнений, улучшение результатов лечения, а также раннюю и полноценную функциональную реабилитацию больных.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи в центральных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику клиники челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Московской областной стоматологической поликлиники, ГБУЗ МО «ГКБ г. Жуковский Московской области».

Научно-экспериментальное обоснование применения биополимерных гидрогелевых миметиков ВКМ для лечения остеоартроза ВНЧС

В ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России совместно с рядом научно-исследовательских и клинических центров был разработан и исследован линейный ряд биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (БМКГ), относящегося к классу миметиков ВКМ и содержащего практически все его компоненты (патент РФ № 2433828, Севастьянов В.И., Перова Н.В., 2010 г.).

На различных экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* была доказана не только биологическая безопасность БМКГ (Севастьянов В.И., Духина Г.А. и др., 2014) и его способность выполнять временную функцию искусственного ВКМ при создании имплантируемых клеточно- и тканеинженерных конструкций (Готье С.В. и др., 2013, 2015, 2017; Севастьянов В.И., Перова Н.В., 2014; Севастьянов В.И., 2014, 2015), но и наличие собственной регенераторной активности (Федяков А.Г., Древаль О.Н. и др., 2010; Севастьянов В.И., Духина Г.А. и др., 2015).

В проведенных экспериментальных исследованиях на экспериментальной модели адьювантного артрита коленного суставного хряща кролика с переходом в остеоартроз была доказана функциональная эффективность БМКГ (Севастьянов В.И., Духина Г.А. и др., 2015). Клинические испытания подтвердили высокие биосовместимые и регенераторные свойства БМКГ, способствующие процессам восстановления поврежденных хрящевых тканей при хронических формах деформирующего остеоартроза коленных суставов (Сайковский Р.С. и др., 2013), остеоартрозах крупных и мелких суставов, повреждениях сухожилий, связок и мышц (Соловьева И.В., Перова Н.В., Севастьянов В.И., 2016).

Полученные доказательства регенераторной активности БМКГ при травмах и заболеваниях опорно-двигательного дали основание предположить возможность его использования для разработки нового малоинвазивного способа лечения артрозов височно-нижнечелюстных суставов.

Методы исследования и характеристика исследуемых групп

Биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель

В качестве миметика ВКМ был выбран биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ), запатентованный как композиция гетерогенного имплантируемого геля (рег. уд. ФСР 2012/13033 от 15.07.2015 г., АО «БИОМИР сервис», г. Краснознаменск, Россия). БМКГ получают из гидролизата эмбриональных и постнатальных коллагенсодержащих тканей животного происхождения. Инъекционная форма конечного стерильного продукта, находящегося в шприце, представляет собой гетерогенный гидрогель, состоящий из микрочастиц сшитого коллагена, находящихся в жидкой фазе гидролизата.

В работе использовали БМКГ со следующими характеристическими параметрами: размер частиц $78,54 \pm 0,06$ мкм, модуль упругости $97,0 \pm 8,9$ Па и модуль вязкости $13,3 \pm 2,4$ Па. Среднее время резорбции – от 4 до 6 месяцев.

Характеристика исследуемых групп пациентов с остеоартрозом ВНЧС

На клинической базе отделения челюстно-лицевой хирургии и кабинета челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» с 2014-го по 2016 г. было проведено обследование и лечение 60 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями ВНЧС, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении. Для решения поставленных задач пациенты были распределены на две исследуемые группы:

- группа 1 из 30 пациентов с традиционным методом лечения (контроль);
- группа 2 из 30 пациентов с внутрисуставным введением БМКГ.

Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Распределение среди пациентов: женщин 54 (90%), а мужчин – 6 (10%). Возраст большей части пациентов составлял 55–64 года. Из табл. 1 видно, что частота дегенеративно-дистрофических заболеваний височно-нижнечелюстного сустава увеличивается с возрастом, и большинством пациентов с такой патологией являются женщины. Статистически значимых

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту (n = 60)

Пол	Возраст, лет					Итого	
	15–24	25–34	35–44	45–54	55–64	абс.	%
Мужчины	0	0	0	1	5	6	10
Женщины	1	5	7	15	26	54	90
Всего	1	5	7	16	31	60	100

различий по среднему возрасту пациентов в 1-й ($53,4 \pm 11,9$) и 2-й ($52,5 \pm 10,7$) группах не было.

Клинико-лабораторные методы исследования

Для объективной оценки общего состояния пациента изучали показатели периферической крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, оценивали жалобы пациентов. Данные исследования проводили по общепринятым методикам.

При исследовании суставов и жевательных мышц учитывались следующие симптомы:

1. Щелканье, хруст, крепитация в ВНЧС при открывании рта.
2. Патологическая стираемость зубов.
3. Ограничение открывания рта.
4. Девиация нижней челюсти при открывании рта.
5. Триггерные и тендерные точки, тонус и участки уплотнения при пальпации собственно жевательной, височной, наружной крыло-видной, внутренней крыловидной, кивательной мышц.
6. Пальпация наружного слухового прохода: есть ли болезненность в области передней стенки.
7. Пальпация ВНЧС: болезненная или безболезненная.
8. Вынужденное положение нижней челюсти при смыкании зубов.
9. Боль при движении нижней челюсти.
10. Утренняя скованность.
11. При небольшом открывании рта производили рукой давление на нижнюю челюсть в направлении кзади, возникновение боли указывало на микротравму задних отделов ВНЧС.

Для оценки болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ); для оценки эффективности медикаментозного и немедикаментозного (хирургического, физиотерапевтического) лечения – индекс WOMAC, и для оценки качества жизни использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS. Данные критерии оценки применяли до и после проведенного лечения.

Инструментальные методы исследования

Для уточнения характера патологического процесса нижней челюсти и височно-нижнечелюстного сустава наряду с клиническими проявлениями рентгенография является неотъемлемой частью исследования пациентов с патологией ВНЧС. Рентгенологическое обследование включало в себя ортопантомографию (ОПТГ), компьютерную томографию (КТ); магнитно-резонансную томографию (МРТ) и спиральную компьютерную томографию (СКТ).

При проведении ортопантомографии оценивали состояние челюстных костей, зубных рядов, высоту и ширину альвеолярных отростков, симметрию обеих половин нижней челюсти, структуру костной ткани. Ортопантомограммы выполняли на ортопантомографе «ОР 100» (Финляндия). Условия съемки: 60–65 кВ, 7–10 мА, 10–12 с.

Детальное изучение состояния височно-нижнечелюстных суставов в случае необходимости проводилось с помощью РКТ в аксиальной, сагитальной и косой проекциях.

Для более точного расчета положения ВНЧС исследовалась трехмерная картина зоны планируемого оперативного вмешательства, создаваемая при помощи 3D-реконструкции. При этом возможно и моделирование виртуальной клинической ситуации с изготовлением диагностической пластмассовой модели с использованием техники стереолитографии. Преимуществами компьютерной томографии являются полное воссоздание формы костных суставных поверхностей, обеспечение идентичности регистрации картины височно-нижнечелюстного сустава с обеих сторон, отсутствие наложения и проекционных искажений.

Данное исследование проводили у 2 пациентов на спиральном компьютерном томографе «HiSpeedDX/IPlus» (General Electric), параметры: 120 кВ, 80 мА, экспозиция 1,5–2 с/срез, толщина среза 1,1 мм.

Магнитно-резонансная томография ВНЧС выполнялась на МРТ «Ренекс 0,23Т», GELunarProdigyAdvance. Оценивали состояние мягкотканых и фиброзных структур ВНЧС, структуру диска ВНЧС.

Методы статистической обработки результатов

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m), которые представлены в итоговых таблицах. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica ver. 7.0. Достоверность отличий между группами данных оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Состояние пациентов до лечения

Было проведено 214 рентгенологических исследований различного типа до и после лечения. Все пациенты 1-й (с традиционным лечением) и 2-й (с внутрисуставным введением БМКГ) исследуемых групп имели рентгенологически подтвержденную различную степень остеоартроза ВНЧС. Пациенты были ознакомлены с этапами и объемом запланированного лечения и подтвердили свое информированное согласие. У всех обследуемых пациентов в целях выделения основных показаний для набора в исследуемую группу был проведен анализ данных из историй болезни с указанием даты проведенного лечения. Не было выявлено статистически значимых различий в общей характеристике больных между группами в возрасте и распределении по полу (табл. 2).

Таблица 2

Общая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель		1-я группа (контроль) n = 30	2-я группа n = 30	Всего n = 60	p
Средний возраст		53,4 ± 11,9	52,5 ± 10,7	52,95 ± 11,3	0,767
Женщины		27 (90%)	27 (90%)	54 (90%)	0,631
Мужчины		3 (10%)	3 (10%)	6 (10%)	0,52
Длительность ОА ВНЧС, год		5,4 ± 0,9	6,6 ± 1,05	6,0 ± 1,1	0,786
Клинический индекс дисфункции ВНЧС	1 – легкая степень	15 (50%)	15 (50%)	30 (50%)	0,126
	2 – средняя степень	10 (33,3%)	9 (30%)	19 (31,7%)	0,113
	3 – выраженная степень	5 (16,7%)	6 (20%)	11 (18,3%)	0,296

Примечание. Статистически значимых различий между группами нет ($p > 0,05$).

Результаты оценки жалоб пациентов сведены в табл. 3. Не было выявлено статистически значимых различий между группами относительно частоты проявления конкретных симптомов.

Наиболее частым симптомом, заставляющим обращаться за врачебной помощью, являлась боль. Из числа пациентов 1-й и 2-й группы от 66,7 до 73,3% обследованных предъявляли жалобы на боль в области сустава. Следующей наиболее часто встречающейся жалобой являлся суставной шум (от 36,7 до 43,3%) и болезненная пальпация ВНЧС (от 36,7 до 40,0%). Ограничение открывания рта было вызвано либо болевыми ощущениями, либо механическим препятствием в среднем у 25% обследованных.

Таблица 3

Оценка жалоб пациентов в исследуемых группах

Жалобы пациентов	1-я группа (контроль) n = 30	2-я группа (введение БМКГ) n = 30	p
Боль при движении нижней челюсти	20 (66,7%)	22 (73,3%)	0,5743
Утренняя скованность	6 (20%)	8 (26,7%)	0,5427
Болезненная пальпация ВНЧС	11 (36,7%)	12 (40%)	0,7914
Ограничение открывания рта	7 (23,3%)	8 (26,7%)	0,7665
Суставной шум	11 (36,7%)	13 (43,3%)	0,5993

Примечание. Статистически значимых различий между группами нет ($p > 0,05$).

Как правило, выявлялось сочетание этих признаков. При этом около 25% всех обследованных пациентов до обращения в наше лечебное учреждение проводилось лечение по поводу патологии височно-нижнечелюстного сустава с помощью блокады области сустава 2% раствором лидокаина или физиотерапевтических процедур, которые приносили лишь временное облегчение либо не имели эффекта.

Постоянная боль в области сустава встречалась в 46% случаев; периодическая боль и болезненность при открывании рта – в 71% случаев. Ограничение открывания рта определялось в 26% случаев. Щелчки при открывании рта определялись в 50% случаев, крепитация – в 30%. Нарушение траектории открывания рта в виде девиации наблюдалось в 33% случаев, дифлексии – в 56% случаев.

Выраженность клинических проявлений была связана с длительностью заболевания. Чаще всего для них были характерны болевые ощущения при открывании рта (59%) и боли в области ВНЧС в покое (33,9%). У всех обследованных пациентов в разной степени была уменьшена амплитуда движения нижней челюсти (табл. 4).

Таблица 4

Распределение больных с остеоартрозом височно-нижнечелюстного сустава по амплитуде движений нижней челюсти (n = 60)

Амплитуда движения нижней челюсти (мм)	Максимальное смещение нижней челюсти вправо (%)	Максимальное смещение нижней челюсти влево (%)	Максимальное протрузионное движение нижней челюсти (%)
0–3	38,1	45,2	22,6
>4	62,3	54,8	77,1

Оценка окклюзионных соотношений зубных рядов и планирование ортодонтического лечения проведено с помощью анализа окклюзионного индекса на гипсовых моделях челюстей. У обследованных пациентов с остеоартрозом ВНЧС не было выявлено прямой зависимости от вида зубочелюстной аномалии. У 44% пациентов встречались сочетанные зубочелюстные аномалии, включая аномалии положения отдельных зубов, мезиальную и нейтральную окклюзии. Результаты проведенной электромиографии (ЭМГ) свидетельствовали о спонтанной активности мышц во время покоя; повышении биоэлектрической активности (БЭА) при максимальном сжатии челюстей, более выраженной в собственно жевательных мышцах, менее – на височных; быстрой утомляемости мышц при жевании, отсутствии четкой смены залпов БЭА и биоэлектрической пассивности (БЭП), асинхронности в работе жевательных мышц, увеличении коэффициента «К». Стандартизированный показатель – ОЭА, описывающий общую электрическую активность жевательных мышц, был равен $82,31 \pm 5,6\%$ (норма $120 \pm 5,4\%$).

Схема традиционного лечения остеоартроза ВНЧС

Остеоартроз (ОА) может протекать как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения. Традиционный метод лечения ОА ВНЧС включал применение селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы-2, нестероидные противовоспалительные препараты местно, физиотерапевтическое лечение, внутрисуставные инъекции кортикостероидов и гиалуроновой кислоты, артроскопическую хирургию, открытую хирургию височно-нижнечелюстного сустава.

Пациентам группы 1 (контроль, $n = 30$) проводили лечение, исходя из клинических и рентгенологических проявлений патологического процесса. Схема их лечения была составлена на основании многолетнего опыта лечения артроза ВНЧС, включая опыт отечественных и зарубежных специалистов (рис.).

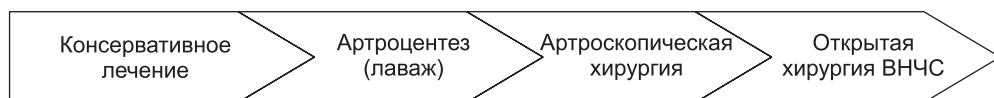


Рис. Схема лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у пациентов группы 1

Общий принцип лечения пациентов с заболеваниями ВНЧС заключался в использовании традиционных методов. При неэффективности консервативной терапии, состоящей из медикаментозного и физиотерапевтического лечения, инъекции дипроспана, гиалуроновой кислоты,

выполняли артроцентез (проведение лаважа полости ВНЧС) или артроскопическую хирургию. В самых тяжелых случаях применяли открытую хирургию ВНЧС, например, репозицию диска ВНЧС или эндопротезирование ВНЧС.

Консервативное лечение пациентов группы 1 включало назначение пероральных НПВП (66,7%, $n = 20$), местных НПВП, физиотерапевтическое лечение. Малоинвазивное лечение (26,7%, $n = 8$) состояло из внутрисуставной инъекции дипроспана, гиалуроновой кислоты, лаважа суставной полости, артроскопической хирургии (23,3%, $n = 8$). В самых тяжелых случаях (7%, $n = 2$) выполняли открытую хирургию ВНЧС, которая могла включать в себя нивелировку суставных поверхностей, артропластику, эндопротезирование височно-нижнечелюстного сустава.

Показания и противопоказания внутрисуставного введения БМКГ

В исследовательскую группу 2 ($n = 30$) вошли пациенты с различной степенью ОА ВНЧС, которым делали внутрисуставные инъекции БМКГ (87%, $n = 26$) или осуществляли saniрующую артроскопию с последующей внутрисуставной инъекцией БМКГ (13%, $n = 4$).

На этапе диагностики проводится клинко-лабораторное обследование, из инструментальных методов лечения могут привлекаться ОПТГ, КТ, МРТ, ЭМГ с обязательной консультацией ортодонта и невролога.

В каждом конкретном случае имеются свои особенности, требующие решения нескольких задач как хирургического, так и ортодонтического планов, а именно:

1. Разработка плана комплексного обследования пациентов.
2. Индивидуальный подход к каждому конкретному случаю, так как отсутствует точная корреляция между клиническими проявлениями и результатами рентгенологического исследования.
3. Согласованность и преемственность хирургического и ортодонтических этапов реабилитации пациентов. Обследование и консультации пациента, планирование лечения должны осуществляться хирургом и ортодонтом совместно.

Были разработаны показания и противопоказания применения БМКГ конкретному пациенту при ОА ВНЧС.

Показания:

1. Отказ от хирургического лечения.
2. Первичный или вторичный ОА ВНЧС I–III стадии.
3. Профилактика ОА после оперативного вмешательства.
4. Профилактика ОА и резорбции головок мышечного отростка при вывихе диска ВНЧС.

Противопоказания:

1. Индивидуальная непереносимость (в т. ч. гиперчувствительность в анамнезе) на птичий или животный белок.
2. Артрит.
3. Активная стадия аутоиммунного заболевания.
4. Инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе или околоуставных тканях, общее инфекционное заболевание.
5. Патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов).

Техника пункции ВНЧС с применением БМКГ

Разработка техники артропункции ВНЧС с применением БМКГ проводилась на базе отделения челюстно-лицевой хирургии и кабинета челюстно-лицевой хирургии КДО ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Для этого отобрали пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении. Основной задачей явилась разработка протокола техники малоинвазивного вмешательства с применением БМКГ для повышения эффективности лечения пациентов с ОА ВНЧС.

БМКГ вводили однократно в количестве 0,3–0,8 мл БМКГ на один ВНЧС. Для проведения пункции ВНЧС использовали одноразовый шприц объемом 1,0 мл с диаметром иглы 0,8 мм.

При проведении пункции важно, чтобы у пациента рот был открыт для создания пространства в задней части сустава. Направление иглы должно быть в медиальном и немного в передне-верхнем направлении, на глубину 20–25 мм. Введение препарата в полость сустава должно быть медленным. По окончании процедуры накладывается асептическая повязка.

Сравнительная оценка результатов лечения ОА ВНЧС

В обеих группах наблюдали статистически достоверные положительные результаты лечения ОА ВНЧС (табл. 5 и 6).

Однако изменения, выразившиеся в характере снижения болей, в группе 2 были достоверно больше по сравнению с группой 1. Значения ВАШ группе 1 снизились на 32,2%, в то время как в группе 2 – на 41,7% ($p < 0,05$).

В результате проводимого лечения у пациентов из пяти показателей (табл. 7) отмечали положительную динамику по двум показателям для группы 1 и четырем показателям для группы 2. В группе 2 наблюдали после лечения достоверное снижение жалоб пациентов на ограничение открывания рта, наличие хруста и (или) щелчков, боль при открывании рта, болевые ощущения при пальпации жевательных мышц и области ВНЧС ($p < 0,05$).

Таблица 5

**Критерии оценки результатов лечения ОА ВНЧС после лечения
в группе 1 (n = 30)**

Показатель	До лечения	После лечения	p
ВАШ	5,9 ± 1,5	4,0 ± 0,7*	0,0184
Индекс WOMAC	24,1 ± 8,1	18,1 ± 6,1*	0,0039
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS	24,9 ± 6,0	21,3 ± 5,5*	0,0125
– тревога	12,5 ± 3,8	10,5 ± 3,8*	0,0085
– депрессия	12,4 ± 2,6	10,8 ± 2,3*	0,0017

Примечание. Здесь и в табл 6, 7: * – выявлены статистически значимые изменения в группе (p < 0,05).

Таблица 6

**Критерии оценки результатов лечения ОА ВНЧС после лечения
в группе 2 (n = 30)**

Показатель	До лечения	После лечения	p
ВАШ	6,0 ± 1,3	3,5 ± 0,8*	0,0015
Индекс WOMAC	24,4 ± 7,8	16,3 ± 5,0*	0,0024
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS	25,3 ± 6,1	20,2 ± 5,0*	0,0068
– тревога	12,7 ± 3,9	10,7 ± 3,6*	<0,0001
– депрессия	12,6 ± 2,9	9,5 ± 2,5*	<0,0001

Таблица 7

Оценка жалоб пациентов в исследуемых группах до и после лечения

Жалобы пациентов	1-я группа (контроль) n = 30		2-я группа n = 30		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Боль при движении нижней челюсти	20 (66,7%)	16 (53,3%)	22 (73,3%)	14 (46,7%)	0,043
	–	Δ13,4%*	–	Δ26,6%*	
Утренняя скованность	6 (20%)	4 (13,3%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)	0,047
	–	Δ6,7%	–	Δ13,4%*	
Болезненная пальпация ВНЧС	11 (36,7%)	9 (30%)	12 (40%)	7 (23,3%)	0,064
	–	Δ6,7%	–	Δ16,7%*	
Ограничение открывания рта	7 (23,3%)	6 (20%)	8 (26,7%)	5 (16,7%)	0,074
	–	Δ2,3%	–	Δ10,0%	
Суставной шум	11 (36,7%)	8 (26,7%)	13 (43,3%)	8 (26,7%)	0,146
	–	Δ10,0%*	–	Δ16,6%*	

Примечание. Δ – разница с показателями до лечения.

Из результатов проведенного электромиографического исследования следует, что нормализация мышечного тонуса после медикаментозной терапии наступала через 30 дней после лечения, а при применении БМКГ нормализация показателей – через 15 дней, что свидетельствует о более выраженной эффективности лечения с применением БМКГ.

Отмечено объективное увеличение амплитуды открывания рта у всех пациентов 2-й группы исследования непосредственно после артропункции БМКГ. В дальнейшем 10% пациентов восстановили величину амплитуды открывания рта до значения нормы (более 40 мм) с помощью механотерапии. В случаях наличия щелчка или крепитации при открывании рта после хирургического вмешательства отмечалось исчезновение либо снижение интенсивности суставных шумов у 16,6% пациентов. Встречаемость и выраженность клинических проявлений в исследуемых группах значительно снизилась в сравнении с данными до лечения. Через 1 месяц после проведенного лечения у пациентов 2-й группы был зафиксирован наиболее стойкий клинический эффект.

ЭМГ-исследование жевательной мускулатуры у больных с деформирующим ОА показало, что у пациентов группы 2 через 1 месяц после проведенного лечения повышенная амплитуда биопотенциалов в состоянии относительного физиологического покоя в каждой жевательной мышце снижалась более выражено при использовании предложенного нами комплексного метода лечения по сравнению с традиционным методом лечения, а через 6 месяцев после окончания лечения нормализовались жевательные движения нижней челюсти, достоверно возрастала и восстанавливалась амплитуда сокращений жевательных мышц относительно контрольных значений и равнялась 98,9% (до лечения $82,31 \pm 5,6\%$; норма $120 \pm 5,4\%$), а при использовании традиционной терапии – на 89,9% (до лечения $82,31 \pm 5,6\%$; норма $120 \pm 5,4\%$), что позволило сократить срок лечения и реабилитации больных на 40%.

Через 6 месяцев после проведенного лечения у 28 (93,3%) пациентов группы 2 патологических симптомов не было, амплитуда движений нижней челюсти в пределах физиологической нормы, рецидива заболевания не зарегистрировано. У 2 больных сохранилась крепитация в ВНЧС на стороне поражения. Пациенты с данной патологией были взяты на повторное лечение.

Через 6 месяцев после проведенного лечения у 9 (30%) пациентов группы 1 после проведенного консервативного лечения (включая прием селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы-2, НПВП местно, физиотерапевтическое лечение, внутрисуставные инъекции кортикостероидов и гиалуроновой кислоты) отмечен рецидив заболевания с проявлением характерных патологических симптомов.

В целом возникновение повторных клинических проявлений остеоартроза ВНЧС в группе 1 зафиксировано через 10 мес., а в группе 2 – через 17 мес.

Таким образом, метод лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний височно-нижнечелюстного сустава с использованием инъекционной формы биополимерного гетерогенного гидрогеля позволяет улучшить результаты лечения и в 1,5 раза увеличить период ремиссии заболевания в сравнении с традиционным способом лечения.

Алгоритм лечения ОА ВНЧС внутрисуставным введением БМКГ

На основе литературных данных основными показаниями использования БМКГ при остеоартрозе различных суставов являются неэффективность медикаментозного лечения, невозможность применения НПВП, лечение ОА на ранних стадиях и профилактика ОА после операционных вмешательств. Противопоказания применения БМКГ при ОА включают в себя наличие воспалительных процессов в пораженном суставе и окружающих его тканях, нейропатии различного генеза, венозный или лимфостаз конечности на стороне пораженного сустава, а также сепсис, подагру, сахарный диабет и мочекаменную болезнь.

При неэффективности консервативных методов, а именно использовании окклюзионных аппаратов, физиотерапевтического лечения и применении лекарственных средств, в комплексное лечение пациентов с заболеваниями ВНЧС целесообразно использование малоинвазивного лечения, включающего инъекции в полость ВНЧС глюкокортикостероидов (ГКС), в частности дипроспан, БМКГ, артролаваж с введением дьюралана или БМКГ.

Малоинвазивные вмешательства с использованием БМКГ рекомендуются проводить пациентам с наличием фиброзного процесса в полости сустава, стойкой адгезией суставного диска, стойким ограничением подвижности мышечков, без их выраженной деформации, недостаточной эффективности артролаважа путем артроцентеза.

Применение артролаважа височно-нижнечелюстного сустава с инъекцией гиалуроновой кислоты рекомендуется проводить у пациентов с наличием структурных изменений мягкотканых элементов сустава, стойким смещением суставного диска без репозиции, уменьшением размера верхнего суставного пространства, а также при недостаточной эффективности ортопедических и физиотерапевтических методов лечения.

При неэффективности консервативной терапии и малоинвазивных хирургических методик, прогрессировании клинических проявлений заболевания, а также выраженной деформации мышечков рекомендуется проведение ревизии височно-нижнечелюстного сустава открытым хирур-

гическим доступом, в рамках которого возможно проведение нивелировки суставных поверхностей, артропластики ВНЧС или же эндопротезирования ВНЧС.

Выводы

1. На основании литературных и собственных результатов исследований обоснована возможность использования биополимерных гидрогелевых миметиков внеклеточного матрикса для лечения пациентов с остеоартрозом ВНЧС.
2. Разработан и внедрен в клиническую практику малоинвазивный метод лечения пациентов с остеоартрозом ВНЧС, заключающийся в артропункции ВНЧС с однократным введением в полость сустава миметика внеклеточного матрикса БМКГ.
3. Определены показания и противопоказания применения миметика внеклеточного матрикса БМКГ. Исключающими факторами применения БМКГ являются: индивидуальная непереносимость на птичий или животный белок, воспалительные процессы различного генезиса и патологическая кровоточивость.
4. Разработан алгоритм лечебно-диагностических мероприятий для лечения пациентов с остеоартрозом ВНЧС с применением миметика внеклеточного матрикса БМКГ, позволяющий определить тактику ведения пациентов.
5. При внутрисуставной инъекции миметика внеклеточного матрикса БМКГ по сравнению с традиционным методом лечения наблюдается статистически достоверное ($p < 0,5$) улучшение показателей ЭМГ и ВАШ, более быстрое исчезновение суставного шума и купирование болевого синдрома, улучшение функциональности сустава, эффективное достижение стойкой ремиссии заболевания на более долгий срок.
6. При артропункции ВНЧС с использованием миметика внеклеточного матрикса БМКГ за счет уменьшения приема НПВП и количества койко-дней снижается стоимость лечения по сравнению с традиционным методом примерно на 50%. Снижение интенсивности медикаментозной терапии поможет избежать возможных рисков развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Практические рекомендации

1. Для повышения эффективности лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний височно-нижнечелюстного сустава целесооб-

- разно использовать малоинвазивный метод с применением миметика внеклеточного матрикса БМКГ.
2. Перед выполнением артропункции ВНЧС с применением БМКГ необходимо проведение всего комплекса предоперационного обследования, что позволяет определить показания для введения БМКГ в полость сустава.
 3. Артропункция ВНЧС проводится между поверхностной височной артерией и верхней веткой лицевого нерва. Для точного определения точки пункции нужно ориентироваться на линию, проведенную от латерального угла глазной щели к козелку уха (траго-кантальная линия). На данной линии отмечается край переднего ушного хряща, от точки кпереди по линии отмеряется 10 мм и отмечается вторая точка, затем третья – на 2 мм ниже второй. Последняя точка является точкой пункции. При пальпации определяется латеральная часть суставной ямки. При проведении пункции важно, чтобы у пациента рот был открыт для создания пространства в задней части сустава. Направление иглы должно быть в медиальном и немного в передне-верхнем направлении, в глубину порядка 20–25 мм. Введение препарата в полость сустава медленное. По окончании процедуры накладывается асептическая повязка.
 4. После внутрисуставной инъекции БМКГ в ВНЧС необходимо проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на уменьшение послеоперационных осложнений, улучшение результатов лечения, раннюю и полноценную функциональную реабилитацию больных.
 5. Противопоказаниями к артропункции ВНЧС с применением БМКГ являются: индивидуальная непереносимость на птичий или животный белок, явный синовит, активная стадия аутоиммунного заболевания, пациентам, проходящим курс иммунотерапии, инфекционный воспалительный процесс в суставе, пациентам при наличии признаков активного заболевания кожи, повреждений, хондроматоз, острая травма и гемартроз, патологическая кровоточивость.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Никитин А.А., Чукумов Р.М., Тарасов И.В., Гусаров Д.Э. Эффективность лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний ВНЧС с применением биополимерного гетерогенного гидрогеля // *Научно-практическая конференция «Некоторые аспекты применения инновационных разработок в области медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения больных с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани (артропатии, артрозы и другие поражения суставов)»*. – М., 2015. – С. 20–45.
2. Никитин А.А., Чукумов Р.М., Тарасов И.В., Юдин Д.К. Лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний ВНЧС с применением биополимер-

ного гетерогенного гидрогеля и чрескожной электронейростимуляцией // XXI Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии». – М., 2016. – С. 105–106.

3. Тарасов И.В., Юдин Д.К., Перова Н.В., Чукумов Р.М., Комбинированное лечение остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава // *Русский врач*. – 2016. – № 8. – С. 42–45.
4. Никитин А.А., Перова Н.В., Чукумов Р.М., Тарасов И.В. Консервативное лечение артроза височно-нижнечелюстного сустава // *Вестник современной клинической медицины*. – 2016. – Т. 9. – С. 66–71.
5. Никитин А.А., Перова Н.В., Чукумов Р.М., Тарасов И.В. Современные методы малоинвазивного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава // *Вестник современной клинической медицины*. – 2016. – Т. 9. – С. 89–96.

Список принятых сокращений

БМКГ	– биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала боли
ВКМ	– внеклеточный матрикс
ВНЧС	– височно-нижнечелюстной сустав
ОА	– остеоартроз
НПВП	– нестероидный противовоспалительный препарат
КТ	– компьютерная томография
МРТ-ВНЧС	– магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстного сустава
ЧЭНС	– чрескожная электронейростимуляция
AAOS	– American Academy of Orthopaedic Surgeons
EuLAR	– European League Against Rheumatism
ORSI	– Osteoarthritis Research Society International
NIH CE	– National Institute for Health and Clinical Excellence
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
MIA	– моно-йод-ацетата
WOMAC	– шкала измерения интенсивности боли (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index)
OARSI	– Osteoarthritis Research Society International
TGF-beta	– трансформирующий фактор роста бета
ЭМГ	– электромиография

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ВЕНО-АРТЕРИАЛЬНАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ КАК МЕТОД МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Ухренков С.Г., Попцов В.Н.

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

Трансплантация сердца (ТС) – на сегодняшний день единственный эффективный метод лечения больных с терминальной, или необратимой, застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) [Готье С.В. соавт., 2015; Шумаков В.И. и соавт., 1995; Andrew J. et al., 2015; Kirklin J.K. et al., 2002; Jorde U.P. et al., 2017]. Возможности своевременного выполнения операции всем пациентам, нуждающимся в пересадке сердца, ограничиваются недостатком донорских сердец [Bernhardt A.M. et al., 2014; Trivedi J.R. et al., 2017]. В сложившейся ситуации дефицита донорских органов применение различных систем вспомогательного кровообращения становится единственно возможным способом жизнеобеспечения на этапе ожидания ТС [Шумаков В.И. и соавт., 1995; Шумаков В.И. и соавт., 1998; Шумаков Д.В. и соавт., 2011; Kadakia S. et al., 2016; Loebe M. et al., 1997; Hetzer R. et al., 1992].

В последние годы внедрение имплантируемых систем левожелудочкового обхода (ЛЖО) существенным образом изменило подходы к применению вспомогательного кровообращения как метода предтрансплантационной механической поддержки кровообращения (МПК), позволив многим пациентам дожидаться ТС в стабильном клиническом состоянии [Готье С.В. и соавт., 2013; Фролова Э.Б. и соавт., 2006; Patel S. et al., 2016; Adamson R.M. et al., 1989; Xie A. et al., 2014]. Выживаемость пациентов с имплантируемыми системами ЛЖО высока и составляет 80% (1 год) и 70% (2 года) [Saigalik P. et al., 2016; Holley C.T. et al., 2014; Patel C.B. et al., 2014]. Однако применение имплантируемых систем ЛЖО не у всех

пациентов сопровождается эффективной коррекцией гемодинамических и органных расстройств. При бивентрикулярном варианте ЗСН результативность МПК с помощью ЛЖО хуже, что связано с необходимостью длительной медикаментозной и/или механической коррекции правожелудочковой дисфункции, с развитием полиорганных нарушений на фоне недостаточной производительности ЛЖО и сниженного системного кровотока [Gustafsson F. et al., 2017; Lampert B.C. et al., 2015; Lopitto A.C. et al., 2015; Patil N.P. et al., 2015]. Кроме того, применение имплантируемых систем ЛЖО сопряжено с повышенным риском тромбоэмболических, геморрагических, инфекционных и других осложнений [Cushing K. et al., 2016; Thyagarajan B. et al., 2016; Dang G. et al., 2017]. Высокая стоимость самих систем ЛЖО, а также лечения и ведения (курации) пациентов является фактором, ограничивающим широкое внедрение данного метода вспомогательного кровообращения не только в странах с ограниченными бюджетными возможностями, но и с высоким уровнем финансирования здравоохранения [Marasco S.F. et al., 2016; Tadmouri A. et al., 2017; Patel S.R. et al., 2015; Kimura M. et al., 2017].

Альтернативным подходом к лечению пациентов с терминальной ЗСН стало применение систем непродолжительной (временной) МПК для достижения быстрой коррекции расстройств системной гемодинамики и создания клинических и организационных условий для выполнения неотложной ТС [Casteln M.A. et al., 2012; D'Alessandro C.D. et al., 2017; Harmouche M. et al., 2011]. Данный подход в организации и лечении терминальной ЗСН позволяет не только сохранить жизнь потенциальным реципиентам сердца, но и улучшить доступность ТС. Одним из наиболее часто используемых методов временной МПК при подготовке и выполнении неотложной ТС является вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) [Barth E. et al., 2012; Dipchand A. et al., 2015; Gedik E. et al., 2016; Luo X.J. et al., 2008; Pascal I. et al., 2016].

Начиная с 2011 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации периферическая ВА ЭКМО стала применяться в качестве ведущего метода МПК у потенциальных реципиентов сердца.

Цель исследования

Обосновать применение периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации с целью предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца.
2. Выявить особенности и усовершенствовать методику канюляции бедренных сосудов при проведении периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца.
3. Изучить эффективность различных методик объемной разгрузки левых отделов сердца у потенциальных реципиентов сердца при осуществлении механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.
4. Определить характер и частоту осложнений, возникших на фоне применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца.
5. Выявить причины и факторы риска неблагоприятного исхода у потенциальных реципиентов сердца с механической поддержкой кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.
6. Разработать протокол применения периферической вено-артериальной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации.

Научная новизна

Впервые изучены гемодинамические, газообменные и метаболические эффекты периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца.

Показана высокая эффективность применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода сердечно-легочной реанимации у потенциальных реципиентов сердца.

Разработаны новые методы, улучшающие процесс канюляции бедренных сосудов при периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Изучена эффективность разных методов объемной разгрузки левых отделов сердца при периферической вено-артериальной экстракорпо-

ральной мембранной оксигенации. Разработана и изучена эффективность чрескожного трансфеморального способа объемной разгрузки левого желудочка при периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Определены частота возникновения и характер осложнений при применении периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации с целью механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца. Выявлены причины и факторы риска неблагоприятного исхода при применении периферической ВА ЭКМО как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца.

Разработан протокол проведения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации.

Практическая значимость

Продемонстрирована высокая результативность применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации.

Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация является высокоэффективным методом сердечно-легочной реанимации у потенциальных реципиентов сердца.

Разработанный метод последовательной катетеризации обеспечивает атравматичный доступ к бедренной артерии и улучшает условия чрескожной пункционной канюляции бедренной артерии при периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца.

Разработанный метод дополнительной дилатации чрескожного пункционного отверстия при помощи конусного дилататора улучшает условия чрескожной пункционной канюляции бедренной вены при периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца.

Разработан и внедрен в клиническую практику способ гемодинамической разгрузки левого желудочка при проведении периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации с помощью канюли, устанавливаемой через межпредсердную перегородку в полость левого предсердия из бедренного венозного доступа.

Разработанный протокол проведения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации обеспечивает вы-

сокую результативность механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца.

Положения, выносимые на защиту

1. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация как метод механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца с терминальной сердечной недостаточностью является эффективным способом коррекции расстройств гемодинамики, газообмена, кислотно-основного состояния и полиорганных нарушений.
2. С целью объемной разгрузки левых отделов сердца у потенциальных реципиентов сердца, находящихся на механической поддержке кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации, целесообразно использовать чрескожное трансфеморальное трансвенозное транссептальное дренирование левого предсердия.
3. При применении периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца необходимо учитывать факторы риска неблагоприятного исхода.
4. Разработанный протокол применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации обеспечивает высокую результативность механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца.

Внедрение в практику

Основные положения и выводы диссертации внедрены в клиническую практику отдела анестезиологии, реанимации и искусственного кровообращения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), а также в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 статей в центральных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ.

Материалы и методы исследования

В исследование включили 149 потенциальных реципиентов сердца в возрасте от 12 до 72 ($43,0 \pm 1,2$) лет – 129 (86,5%) мужчин и 20 (13,5%) женщин, у которых в период 01.01.2011–06.07.2017 гг. применили периферическую ВА ЭКМО в качестве метода предтрансплантационной би-вентрикулярной МПК, дополненной мембранной оксигенацией, что составило 21,1% от общего количества ($n = 706$) пациентов, находившихся в листе ожидания ТС.

ВА ЭКМО с целью предтрансплантационной механической поддержки кровообращения применили также у 4 из 13 детей, которым была выполнена педиатрическая ТС. Возраст детей составил от 12 до 17 ($14,5 \pm 1,3$) лет.

Основными патологиями, приведшими к развитию терминальной ЗСН, явились: дилатационная кардиомиопатия ($n = 95$; 63,8%), ишемическая болезнь сердца ($n = 42$; 28,2%), рестриктивная кардиомиопатия ($n = 1$; 0,7%), гипертрофическая кардиомиопатия ($n = 1$; 0,7%), перипортальная кардиомиопатия ($n = 3$; 2,0%), врожденная и приобретенная патология клапанного аппарата сердца ($n = 3$; 2,0%), хроническая дисфункция сердечного трансплантата ($n = 4$; 2,7%).

Выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации В.Х. Василенко и И.Д. Стражеско на момент включения в лист ожидания ОТС соответствовала II Б стадии у 98 (65,7%) пациентов и III стадии – у 51 (34,3%) пациента. Тяжесть ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) у 18 (12,1%) реципиентов соответствовала III функциональному классу (ФК), у 131 (87,9%) – IV ФК.

Легочную гипертензию оценивали в соответствии с классификацией, разработанной в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Предтрансплантационную ЛГ 1А степени диагностировали у 46 (30,9%), 1Б степени – у 85 (57,0%) и 2-й степени, или так называемую «пограничную» ЛГ (транспульмональный градиент более 15 мм рт. ст. и/или легочное сосудистое сопротивление 4–6 ед. Вуда) – у 18 (12,1%) пациентов.

Перед началом применения ВА ЭКМО все пациенты находились на симпатомиметической кардиотонической терапии: добутамин ($6,7 \pm 0,8$ мкг/кг/мин, $n = 10$, 6,7%), допамин ($7,6 \pm 1,2$ мкг/кг/мин, $n = 128$, 85,9%) или комбинация ($n = 11$; 7,4%) допамина ($8,5 \pm 1,4$ мкг/кг/мин) и адреналина (36 ± 4 нг/кг/мин). У 4 (2,7%) пациентов перед ВА ЭКМО использована внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), продолжительность применения которой до начала ВА ЭКМО составила от 1 до 6 ($3,3 \pm 1,4$) суток. 8 (5,4%) пациентов нуждались в проведении искусственной (ИВЛ) ($n = 6$) или вспомогательной неинвазивной вентиляции легких ($n = 2$).

Выраженность терминальной ЗСН на момент начала МПК методом периферической ВА ЭКМО у 87 (58,4%) пациентов соответствовала уровню II, у 62 (41,6%) – уровню I по классификации INTERMACS.

У 144 (96,6%) потенциальных реципиентов показанием к началу применения ВА ЭКМО явилась быстро прогрессирующая ЗСН, соответствующая I или II уровню по классификации INTERMACS. У 5 (3,3%) периферическая ВА ЭКМО была использована в качестве метода сердечно-легочной реанимации. В этих наблюдениях периферическую канюляцию осуществляли на фоне ручной ($n = 1$) или механической (аппарат Autopulse) ($n = 4$) компрессии грудной клетки.

Для проведения ВА ЭКМО использовали аппараты вспомогательного кровообращения с центрифужным насосом. Экстракорпоральный газообмен осуществлялся полиметилпептеновым мембранным оксигенатором. Для гипокоагуляции применили постоянную инфузию нефракционированного гепарина.

Использовали неинвазивный и инвазивный мониторинг центральной и системной гемодинамики, включая методы болюсной и непрерывной термодиллюции, а также термодиллюционной волнометрии правого желудочка. Выполняли регулярное (каждые 3 ч) исследование крови (в зависимости от цели артериальной и/или венозной крови) для оценки газового состава, КОС, электролитного состава, лактата, гемоглобина (Hb), общего белка, АВСК, отсутствия или наличия гемолиза. Ежедневно (при необходимости чаще) производили определение клеточного состава крови, коагулограммы и биохимическое исследование крови. Для объективизации проведения процедуры ВА ЭКМО регистрировали давление в разных участках экстракорпорального контура.

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (StartSoft Inc., США), Biostat и SPSS. Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение независимых групп проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения частот бинарного исхода использовали кси-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Средние значения числовых параметров представлены в виде $M \pm \sigma$. Сравнение средних величин производили с помощью Mann–Whitney U-test или Student's t-test. Достоверным считали различие $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Совершенствование методик канюляции бедренных сосудов при периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца

Принципиальным при применении периферической ВА ЭКМО является обеспечение «гарантированного» атравматичного доступа к бедренным сосудам, а также профилактика ишемии нижней конечности, особенно при анатомически малых размерах бедренной артерии и предполагаемых длительных сроках экстракорпоральной поддержки жизни. Неудачные, технически сложные пункция, катетеризация и канюляции бедренной артерии при попытке постановки артериальной канюли для периферической ВА ЭКМО может привести к повреждению сосудистой стенки, кровотечению, ишемии нижней конечности, гнойному воспалению области канюляции и другим осложнениям.

У 29 (19,5%) потенциальных реципиентов применили открытую (хирургическую), у 120 (80,5%) – пункционную (чрескожную) методику канюляции. В 117 (78,5%) наблюдениях для канюляции использовали бедренные сосуды одной ноги, в 32 (21,5%) – обеих ног.

У всех (100%) пациентов произвели открытую или пункционную катетеризацию поверхностной бедренной артерии для осуществления перфузии и профилактики ишемии нижней конечности.

Открытую канюляцию бедренной артерии ($n = 29$) производили непосредственно через стенку бедренной артерии ($n = 25$) или через сосудистый протез, пришитый к стенке мобилизованной бедренной артерии.

Преимуществом чрескожной пункционной методики канюляции бедренных сосудов считали меньший риск развития геморрагических, неврологических, инфекционных осложнений, быстроту выполнения, что имеет важное практическое значение при неотложных клинических ситуациях, а также возможность выполнить процедуру удаления канюль по окончании применения ВА ЭКМО менее травматично для пациента.

При открытой методике канюляции продолжительность временного интервала между кожным разрезом и началом ВА ЭКМО составила 86 ± 12 мин и была больше ($p < 0,05$), чем продолжительность интервала (46 ± 8 мин) между пункцией бедренного сосуда и началом ВА ЭКМО при чрескожной (пункционной) методике канюляции.

В большинстве наблюдений ($n = 111$), за исключением случаев использования ВА ЭКМО при проведении СЛР ($n = 5$), с целью уменьшения риска осложнений, связанных с процедурой канюляции бедренных сосудов, применили разработанную собственную методику создания гарантированного сосудистого доступа, облегчающего последующую канюляцию бедренных сосудов при периферической ВА ЭКМО и заключающегося

в предварительной катетеризации бедренных сосудов однопросветными сосудистыми катетерами (рис. 1).

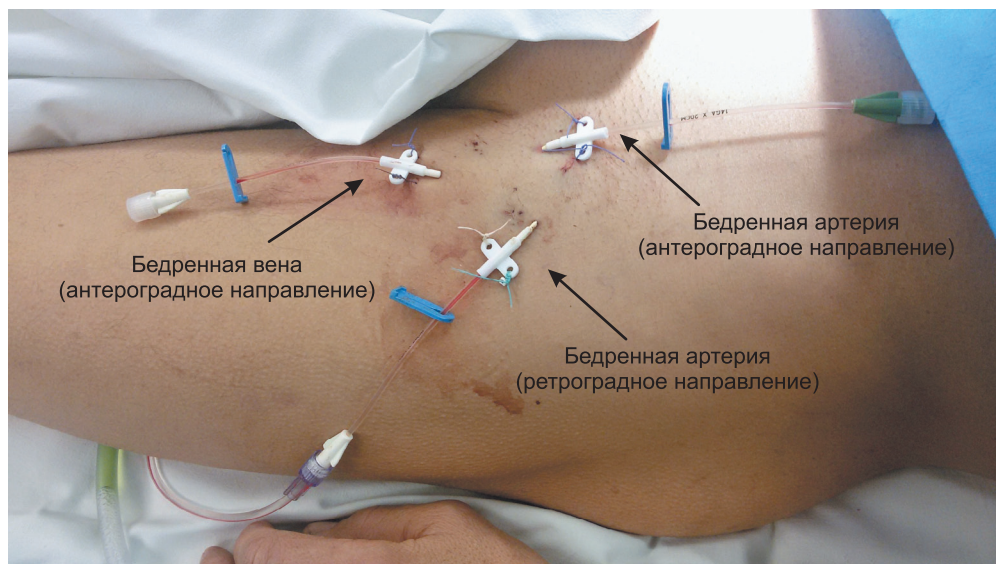


Рис. 1. Создание гарантированного сосудистого доступа при пункционной чрескожной канюляции бедренных сосудов при периферической ВА ЭКМО

В процессе работы был разработан способ последовательной катетеризации бедренной артерии для улучшения условий чрескожной пункционной канюляции и обеспечения адекватного, атравматичного доступа к бедренной артерии при периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца.

Разработанным вариантом доступа к бедренной артерии при артериальной канюляции для периферической ВА ЭКМО является последовательная катетеризация бедренной артерии однопросветными сосудистыми катетерами возрастающего диаметра (от 22 G до 14–16 G) в каудальном (нисходящем) и краниальном (восходящем) направлении для обеспечения гарантированного сосудистого доступа и условий для последующей артериальной канюляции.

В процессе работы также был разработан способ оптимизации чрескожной канюляции бедренной вены при периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца. Результатом разработанного способа является снижение травматичности и повышение надежности канюляции бедренной вены для проведения периферической ВА ЭКМО за счет создания адекватного доступа к бедренной вене путем дополнительной дилатации пункционного отверстия при помощи конусного дилататора

(трахеостомический набор ULTRA PERC® Portex) для улучшения условий последующей канюляции (рис. 2).

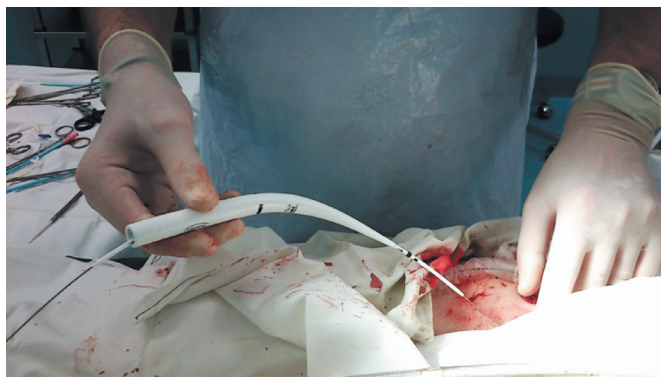


Рис. 2. Способ оптимизации чрескожной канюляции бедренной вены при периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца. Конусный дилататор с разметкой глубины введения для чрескожной пункционной трахеостомии (набор ULTRA PERC® Portex трахеостомический)

Во всех наблюдениях независимо от методики канюляции (открытой или чрескожной) осуществляли катетеризацию поверхностной бедренной артерии для перфузии и профилактики ишемии нижней конечности (рис. 3).

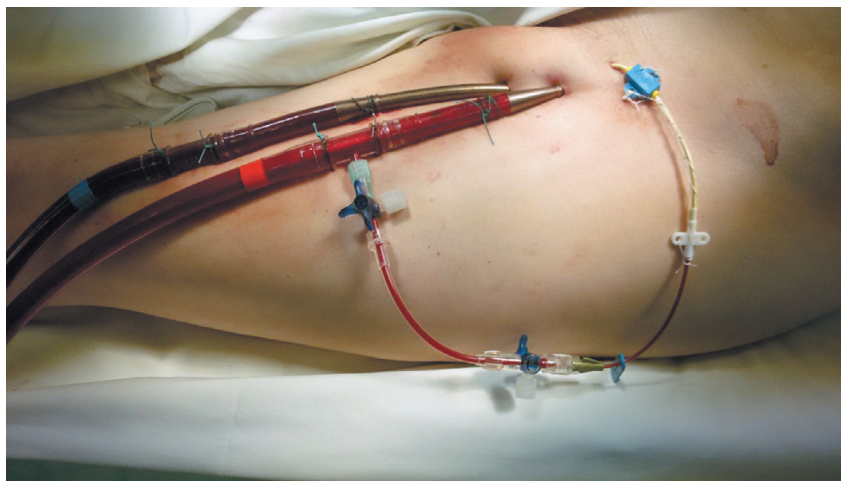


Рис. 3. Пункционная канюляция бедренных сосудов и обеспечение гарантированной перфузии нижней конечности при периферической ВА ЭКМО

Эффективность механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца

Через 1 ч после начала применения периферической ВА ЭКМО с производительностью центрифужного насоса 3891 ± 89 об./мин и объемной скоростью экстракорпорального кровотока $3,68 \pm 0,06$ л/мин (или $1,94 \pm 0,03$ л/мин/м²) зарегистрировали повышение ($p < 0,05$) АД ср. при одновременном уменьшении ($p < 0,05$) ЧСС, ДПП, ДЛА ср., ЗДЛА, что позволило снизить ($p < 0,05$) дозировки допамина ($с 7,8 \pm 0,5$ до $6,2 \pm 0,3$ мкг/кг/мин) и добутамина ($с 6,7 \pm 0,8$ до $4,8 \pm 0,7$ мкг/кг/мин), а также прекратить использование адреналина. Положительным изменениям системной гемодинамики, произошедшим через 1 ч после начала применения периферической ВА ЭКМО, сопутствовало улучшение газового и кислотно-основного состава крови: увеличение парциального напряжения O_2 в артериальной и смешанной венозной крови, насыщения O_2 гемоглобина в артериальной и смешанной венозной крови, коррекция метаболического ацидоза, уменьшение уровня лактатемии $с 5,8 \pm 0,8$ до $3,2 \pm 1,3$ ммоль/л.

Продолжительность применения ВА ЭКМО у этих пациентов ($n = 135$) составила от 12 ч до 34 ($5,8 \pm 3,2$) суток (рис. 4). Независимо от продолжительности предтрансплантационная периферическая ВА ЭКМО способствовала улучшению системной гемодинамики, газового состава крови, коррекции метаболических и органных нарушений.

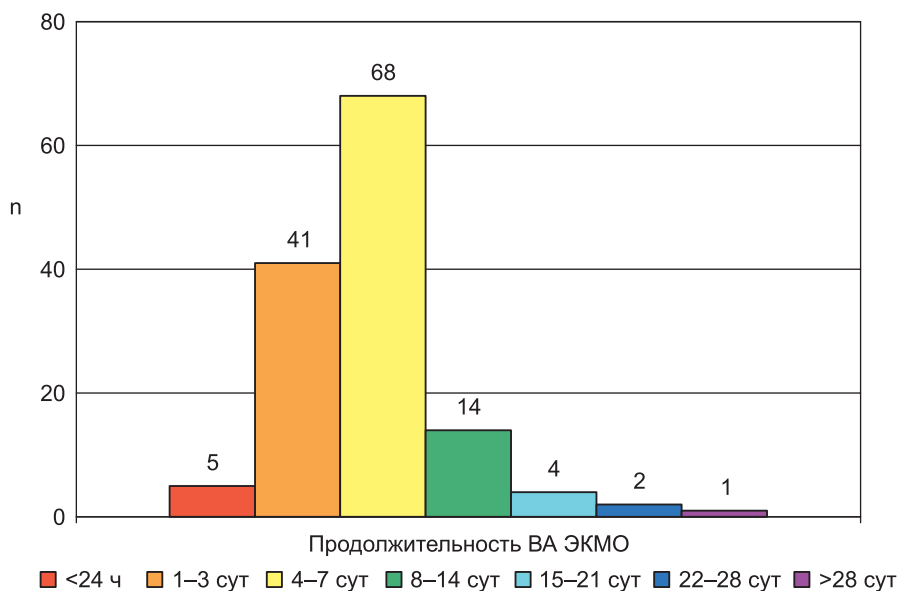


Рис. 4. Продолжительность периферической ВА ЭКМО у пациентов, доживших до трансплантации сердца

Стойкое разрешение органной дисфункции, удовлетворительное клиническое состояние пациентов, стабильность работы системы периферической ВА ЭКМО, отсутствие клинически значимых осложнений на момент появления подходящего сердечного донора явились у 135 (90,6%) пациентов, включенных в исследование, основанием к выполнению ТС. В этих наблюдениях ($n = 135$) во время ВА ЭКМО усредненная объемная скорость экстракорпорального кровотока составила от 2,2 до 4,5 ($3,43 \pm 0,49$) л/мин, или от 1,04 до 2,73 ($1,76 \pm 0,33$) л/мин/м², при усредненном количестве оборотов центрифужного насоса от 3582 ± 261 в мин (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели гемодинамики и лабораторного исследования
у реципиентов сердца до предтрансплантационной механической
поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО
и перед трансплантацией сердца ($n = 135$)**

Параметр	До ВА ЭКМО	На фоне ВА ЭКМО перед ТС
АД ср., мм рт. ст.	59 ± 6	$82 \pm 12^*$
ЧСС, 1/мин	108 ± 5	$93 \pm 8^*$
ДПП, мм рт. ст.	19 ± 5	$5 \pm 4^*$
ДЛА ср., мм рт. ст.	40 ± 4	$28 \pm 6^*$
ЗДЛА, мм рт. ст.	29 ± 6	$16 \pm 8^*$
СИ ^h , л/мин/м ²	$1,31 \pm 0,16$	$1,36 \pm 0,26$
ВА ЭКМО _Q , л/мин	—	$3,29 \pm 0,23$
ВА ЭКМО _Q , л/мин/м ²	—	$1,66 \pm 0,23$
Центрифужный насос, обороты/мин	—	3367 ± 120
ФИ ПЖ, %	$11,9 \pm 2,3$	$16,7 \pm 3,2^*$
ИКДОПЖ, мл/м ²	198 ± 17	$163 \pm 12^*$
РаСО ₂ , мм рт. ст. (бедренная артерия)	$38,2 \pm 1,0$	$36,0 \pm 3,8$
РаО ₂ , мм рт. ст.	73 ± 6	$164 \pm 125^*$
SaO ₂ , %	$96,7 \pm 1,7$	$99,8 \pm 0,1$
PvO ₂ , мм рт. ст.	$24,4 \pm 1,2$	$33,7 \pm 3,9$
SvO ₂ , %	$44,3 \pm 2,1$	$68,2 \pm 4,3^*$
pNa	$7,31 \pm 0,02$	$7,43 \pm 0,09^*$
BEa, ммоль/л	$-5,5 \pm 1,5$	$1,2 \pm 1,8^*$
Лактат крови, ммоль/л	$5,9 \pm 1,2$	$1,4 \pm 0,9^*$
Hb, г/дл	$13,4 \pm 1,1$	$9,8 \pm 2,2^*$
Лейкоциты, тыс./мл	$8,1 \pm 0,4$	$9,1 \pm 2,9$
Тромбоциты, тыс./мл	192 ± 15	$108 \pm 39^*$
Общий белок, г/л	$63,9 \pm 1,4$	$65,3 \pm 4,7$
Альбумин, г/л	$31,1 \pm 0,8$	$35,1 \pm 4,6$

Окончание табл. 1

Параметр	До ВА ЭКМО	На фоне ВА ЭКМО перед ТС
Креатинин крови, мкмоль/л	128,1 ± 2,5	102,3 ± 7,2*
Мочевина крови, ммоль/л	16,8 ± 0,9	9,0 ± 4,3*
Общий билирубин, мкмоль/л	50,2 ± 2,5	36,5 ± 5,2*
АЛТ, Ед./л	52,8 ± 2,3	38,3 ± 3,1*
АСТ, Ед./л	50,1 ± 1,8	41,3 ± 4,4*
ПИ, %	63,5 ± 1,7	78,2 ± 4,5*
АЧТВ, с	26,2 ± 1,1	49,7 ± 5,3*
АВСК, с	105 ± 8	142 ± 27*
Фибриноген, г/л	3208 ± 129	3265 ± 143

Примечание. ^h – кровоток по малому кругу, измеренный с помощью непрерывной термодилуции; Q – экстракорпоральный кровоток; АД ср. – среднее артериальное давление; ДПП – давление правого предсердия; ДЛА ср. – среднее давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СИ – сердечный индекс; ФИ ПЖ – фракция изгнания правого желудочка; ИКДОПЖ – индексированный конечно-диастолический объем правого желудочка; * – достоверность различия ($p < 0,05$).

Объемная разгрузка левых отделов сердца при проведении периферической вено-артериальной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца

Одной из значимых проблем при проведении ВА ЭКМО, особенно при периферической методике канюляции, является объемная перегрузка ЛЖ [Kotani Y., Chetan D., Rodrigues W. et al., 2013]. Переполнение ЛЖ, несмотря на адекватный уровень объемной скорости экстракорпоральной перфузии при ВА ЭКМО, приводит к застою крови и повышению давления в малом круге кровообращения, развитию клинической картины интерстициального или альвеолярного отека легких.

У 33 (22,1%) из 149 потенциальных реципиентов сердца, у которых применили периферическую ВА ЭКМО, на разных сроках проведения МПК возникла необходимость в дополнительной объемной разгрузке левых отделов сердца: у 10 (30%) – непосредственно после начала периферической ВА ЭКМО; у 23 (70%) – на 2–7-е ($3,2 \pm 0,9$) сутки МПК.

В 24 (72,7%) из 33 наблюдений выполнили чрескожное трансфemorальное транссептальное дренирование левого предсердия; в 7 (21,2%) – трансторакальное дренирование левого желудочка; в 1 (3,0%) – трансторакальное дренирование левого желудочка и левого предсердия; в 1 (3,0%) – чрескожное трансъюгулярное дренирование легочной артерии.

Чрескожное трансфemorальное транссептальное дренирование левого предсердия. Мы предположили, что дренирование левого предсердия (ЛП) через межпредсердную перегородку дренажной венозной

ЭКМО-канюлей (15–19 F), проведенной из бедренной вены и соединенной с венозной магистралью экстракорпорального контура, может обеспечить адекватную объемную разгрузку левых отделов сердца при проведении периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца, нуждающихся в неотложном выполнении ТС («Способ гемодинамической разгрузки левого желудочка при проведении периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации» – Патент на изобретение № 2526880, зарегистрировано 03.07.2014 г.) (рис. 5, 6). Исследование продемонстрировало, что при данной методике обеспечивается быстрая разгрузка ЛП и эффективное разрешение клинично-рентгенологических проявлений отека легких на фоне периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца. У большинства (91,7%) пациентов использование дренажа ЛП позволило обеспечить последующее неосложненное течение предтрансплантационного периода.

Трансторакальное дренирование левого желудочка (ЛЖ) с целью объемной разгрузки левых отделов сердца (7 из 33 наблюдений – 21,2%) выполнили у пациентов с ростом более 180 см, у которых, соответственно, имелись анатомические ограничения (большее расстояние между местом канюляции через бедренную вену и местом перфорации межпредсердной

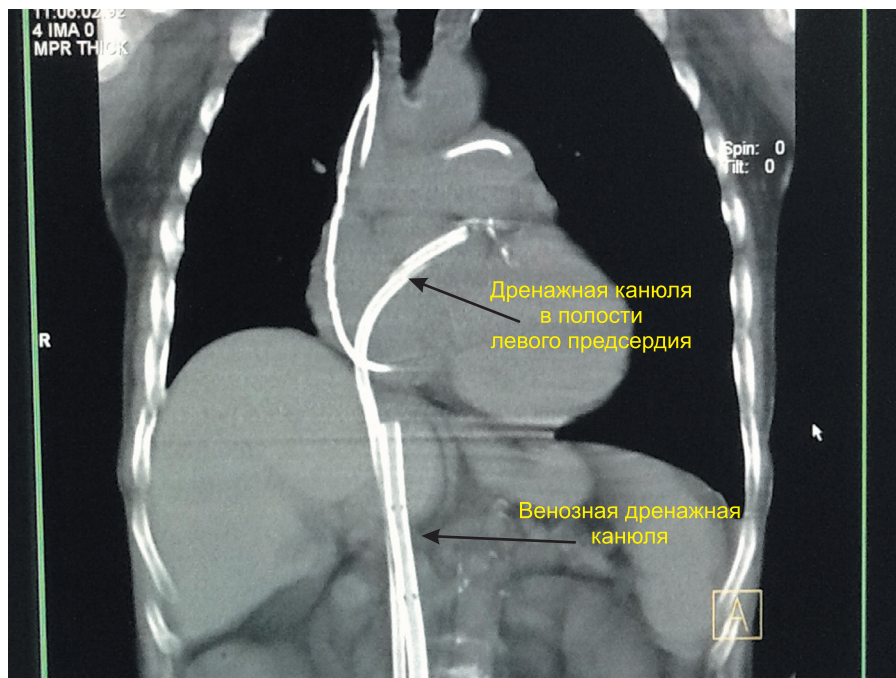


Рис. 5. Чрескожное трансфеморальное трансвенозное транссептальное дренирование левого предсердия при проведении периферической ВА ЭКМО (компьютерная томография)

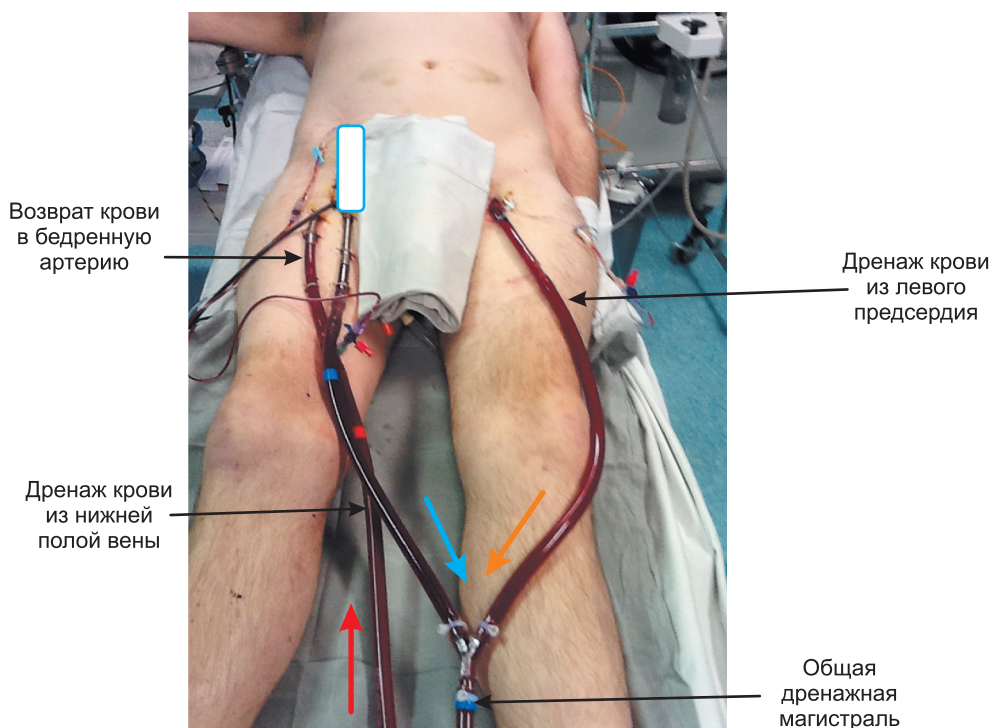


Рис. 6. Схема одновременного дренирования правых и левых отделов сердца при проведении периферической ВА ЭКМО

перегородки) для успешного выполнения чрескожного трансфеморального транссептального дренирования левого предсердия. Для дренирования ЛЖ использовали венозные канюли размером 28–32 F.

Интервал между началом периферической ВА ЭКМО и началом дренирования ЛЖ составил $3,8 \pm 0,8$ суток. Продолжительность дренирования левого желудочка определялась сроками выполнения ТС ($n = 4$) или длительностью МПК до констатации биологической смерти ($n = 3$) – соответственно $4,4 \pm 0,5$ суток и $5,9 \pm 1,2$ суток.

Наибольшая за время наблюдения объемная скорость дренирования крови из ЛЖ составила от 2,82 до 4,86 ($3,83 \pm 0,35$) л/мин и была существенно ($p < 0,05$) выше, чем при дренировании ЛП – соответственно $3,83 \pm 0,35$ л/мин ($n = 7$) против $1,72 \pm 0,12$ ($n = 24$). При сравнительном анализе установили, что при дренаже ЛЖ значения ЗДЛА и КДОЛЖ были меньше ($p < 0,05$), чем при объемной разгрузке ЛП по вышепредставленной методике (табл. 2).

Особенностью ведения потенциальных реципиентов с дополнительным дренажем левого желудочка, установленного через левосторонний торакотомный доступ, явилась высокая частота выполнения реторакото-

Таблица 2

Влияние метода разгрузки левых отделов сердца на заклинивающее давление легочной артерии (ЗДЛА) и конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ)

Параметр	Этапы исследования				
	До дренажа левых отделов	На фоне дренажа левых отделов сердца			
		1 ч	24 ч	3 суток	Перед ОТС
Количество наблюдений (n)					
Дренаж ЛП	24	24	24	24	22
Дренаж ЛЖ	7	7	7	7	4
Дренаж ЛП, л/мин	—	$1,43 \pm 0,09$	$1,49 \pm 0,06$	$1,37 \pm 0,11$	$1,32 \pm 0,12$
Дренаж ЛЖ, л/мин	—	$3,68 \pm 0,32^*$	$3,51 \pm 0,38^*$	$3,46 \pm 0,29^*$	$3,51 \pm 0,35^*$
ЗДЛА, мм рт. ст.					
Дренаж ЛП	29 ± 3	22 ± 3	21 ± 2	18 ± 2	17 ± 3
Дренаж ЛЖ	33 ± 5	19 ± 4	$16 \pm 4^*$	$14 \pm 3^*$	$13 \pm 6^*$
КДОЛЖ, мл					
Дренаж ЛП	292 ± 19	271 ± 22	258 ± 25	243 ± 17	238 ± 24
Дренаж ЛЖ	277 ± 21	253 ± 16	$167 \pm 19^*$	$155 \pm 22^*$	$151 \pm 25^*$

Примечание. ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; * – достоверность отличия ($p < 0,05$) в пределах одного этапа наблюдения.

мии (у 4 из 7 пациентов – 57,1%) в связи с послеоперационным кровотечением, объем которой на момент повторного оперативного вмешательства по страховочному дренажу составил 1312 ± 161 мл. Для компенсации кровопотери и улучшения гемостаза потребовалось введение эритрома-сы и свежзамороженной плазмы в объеме соответственно 723 ± 74 и 1261 ± 110 мл.

Результативность механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации

Основным осложнением при хирургической методике канюляции явилось кровотечение (у 10 из 29 потенциальных реципиентов – 34,4%) из места постановки артериальной канюли, что потребовало повторной открытой ревизии операционной раны и наложения дополнительных гемостатических швов на стенку бедренной артерии. У 22 (22,9%) из 96 пациентов, у которых применили чрескожную пункционную методику

канюляции, произвели наложение дополнительного герметизирующего кожного кисетного шва: вокруг артериальной канюли ($n = 16$), венозной канюли ($n = 4$), артериальной и венозной канюль ($n = 2$).

Технические сложности при пункционной методике канюляции возникли в 4 (3,2%) наблюдениях и были связаны с трудностью чрескожного проведения артериальной канюли.

В 10 (8,0%) наблюдениях было отмечено развитие внутрисосудистого гемолиза с уровнем свободного гемоглобина более 100 мг% (312 ± 105 мг%), что потребовало проведения 1–5 ($2,3 \pm 0,7$) сеансов плазмафереза. В 3 случаях установленной причиной внутрисосудистого гемолиза явился тромбоз головки центрифужного насоса, прекратившийся после ее замены.

Среднетяжелая и тяжелая тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) была выявлена у 19 (15,2%) пациентов, что потребовало трансфузии тромбоцитомассы. Количество доз тромбоцитомассы на одного пациента составило $2,3 \pm 0,4$ дозы.

Замену мембранного оксигенатора в связи с нарушением его газообменной функции произвели у 4 (3,2%) пациентов на 12–25-е ($18,8 \pm 2,7$) сутки.

На фоне ВА ЭКМО, не дожив до ТС, умерло 14 (9,4%) из 149 потенциальных реципиентов (11 мужчин и 1 женщина, возраст которых составил от 21 до 63 (40 ± 4) лет). В 3 (21,4%) из 14 наблюдений причиной летального исхода явилась смерть головного мозга вследствие тромбоэмболического острого нарушения мозгового кровообращения на фоне предсуществующего (до ВА ЭКМО) тромбоза ЛЖ. Большая часть пациентов ($n = 11$; 78,6%) погибла от прогрессирующей полиорганной недостаточности и сепсиса. У 6 из 11 пациентов имелись клиничко-инструментальные проявления острой односторонней ($n = 2$) или двусторонней ($n = 4$) полисегментарной пневмонии.

При однофакторном анализе статистически **значимыми** факторами риска летального исхода оказались следующие: уровень креатинина крови ≥ 140 ммоль/л, уровень мочевины крови ≥ 15 ммоль/л, уровень общего билирубина ≥ 80 мкмоль/л, АЛТ ≥ 300 , АСТ ≥ 300 , МНО $\geq 3,0$, прокальцитонин $\geq 3,0$, трансторакальное дренирование левого желудочка с целью его объемной разгрузки, пневмония, гемолиз ≥ 300 мг%, предсуществующий (до ВА ЭКМО) тромбоз левого желудочка, осложнившийся массивным тромбоэмболическим инсультом со смертью мозга, ИМТ < 20 (табл. 3).

Незначимыми оказались следующие факторы: предшествующая ВА ЭКМО сердечно-легочная реанимация, дренаж левого предсердия, открытая (хирургическая) методика канюляции (табл. 3).

Таким образом, у 90,6% потенциальных реципиентов сердца периферическая ВА ЭКМО является эффективным методом МПК, позволяющим дожить до ТС без жизнеугрожающих осложнений. У 9,4% потенциаль-

Таблица 3

**Факторы риска неблагоприятного (летального) исхода
у потенциальных реципиентов сердца на фоне механической
поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО:
однофакторный анализ (n = 149)**

Показатель	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал	p Value
Креатинин крови ≥ 140 ммоль/л	6,875	2,028–23,309	0,0013
Мочевина крови ≥ 15 ммоль/л	10,476	2,76–39,758	0,0002
Общий билирубин ≥ 80 мкмоль/л	21,607	5,977–78,11	0,0010
АЛТ ≥ 300	22,5	6,324–80,053	0,0001
АСТ ≥ 300	18,45	5,318–64,004	0,0001
МНО $\geq 3,0$	9,255	2,859–29,956	0,0003
Прокальцитонин $\geq 3,0$	9,917	3,046–32,28	0,0002
Дренаж левого желудочка	17,6	3,45–32,28	0,0015
Пневмония	33	6,94–156,92	0,0001
Гемолиз ≥ 300 мг%	88,667	15,368–511,56	0,0040
Тромбоз ЛЖ	18,136	2,734–120,34	0,0060
ИМТ < 20	13,1	2,842–60,389	0,0028
СЛР	2,519	0,2616–24,25	0,3938
Дренаж левого предсердия	3,385	0,3276–34,939	0,3290
Хирургическая методика канюляции	0,6667	0,1407–3,159	1,0000

ных реципиентов сердца проведение МПК методом периферической ВА ЭКМО сопряжено с развитием летальных осложнений. Наиболее значимыми факторами риска летального исхода потенциальных реципиентов сердца с МПК методом периферической ВА ЭКМО являются: выраженная печеночная дисфункция; гнойно-септические осложнения, прежде всего пневмония; внутрисосудистый гемолиз ≥ 300 мг%; декомпрессия левых отделов сердца методом трансторакального дренирования левого желудочка; предсуществующий (до ВА ЭКМО) тромбоз левых отделов сердца, осложнившийся массивной тромбоэмболией в сосуды головного мозга.

Выводы

1. Периферическая ВА ЭКМО является эффективным методом предтрансплантационной механической поддержки кровообращения, обеспечивающим быструю коррекцию расстройств системной гемодинамики, газообмена, кислотно-основного состояния и полиорганых нарушений, а также успешное проведение сердечно-ле-

- точной реанимации у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца.
2. Разработанные методики гарантированного сосудистого доступа, последовательной катетеризации бедренной артерии и оптимизации чрескожной канюляции бедренной вены снижают травматичность и повышают надежность пункционной канюляции бедренных сосудов при применении периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца.
 3. У 22,1% потенциальных реципиентов сердца на разных сроках проведения механической поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО необходима объемная разгрузка левых отделов сердца. Чрескожное трансфеморальное трансвенозное трансептальное дренирование левого предсердия обеспечивает эффективную объемную разгрузку левых отделов сердца и в 91,7% наблюдений успешное проведение механической поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца.
 4. У 9,4% потенциальных реципиентов сердца проведение механической поддержки кровообращения методом периферической ЭКМО сопряжено с развитием летальных осложнений. Статистически значимыми факторами риска неблагоприятного исхода у потенциальных реципиентов сердца с механической поддержкой кровообращения методом периферической ВА ЭКМО являются: креатинин крови ≥ 140 ммоль/л, мочевины крови ≥ 15 ммоль/л, общий билирубин ≥ 80 мкмоль/л, АСТ ≥ 300 , МНО $\geq 3,0$; прокальцитонин $\geq 3,0$ (все на начало механической поддержки кровообращения); трансторакальное дренирование левого желудочка с целью его объемной разгрузки; гемолиз во время ВА ЭКМО ≥ 300 мг%; индекс массы тела < 20 кг/м².
 5. Разработанный протокол обеспечил успешное проведение механической поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО у 90,6% потенциальных реципиентов с последующим выполнением неотложной трансплантации сердца на $5,8 \pm 3,2$ сутки.

Практические рекомендации

1. Эффективность применения периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца, определяется своевременностью начала механической поддержки кровообращения до начала развития необратимых полиорганных и/или инфекционных осложнений.
2. Преимуществом чрескожной пункционной методики канюляции бедренных сосудов является меньший риск развития геморрагии

ческих, неврологических, инфекционных осложнений, быстрота выполнения, что имеет важное практическое значения при неотложных клинических ситуациях (например, сердечно-легочная реанимация), а также возможность выполнить процедуру удаления канюль по окончании применения ВА ЭКМО менее травматично для пациента.

3. Для уменьшения травматичности и повышения надежности пункционной канюляции бедренных сосудов при периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца следует применять разработанные методики гарантированного сосудистого доступа, последовательной катетеризации бедренной артерии и оптимизации чрескожной канюляции бедренной вены.
4. В 100% случаев при проведении периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца следует обеспечить перфузию нижней конечности на стороне канюляции бедренной артерии для профилактики возникновения ее ишемии.
5. Периферическая ВА ЭКМО является эффективным методом сердечно-легочной реанимации у потенциальных реципиентов сердца.
6. Чрескожное трансфemorальное трансвенозное транссептальное дренирование левого предсердия следует считать методом выбора с целью объемной разгрузки левых отделов сердца во время механической поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца.
7. Усредненная объемная скорость дренирования крови из левого предсердия при чрескожном трансфemorальном трансвенозном транссептальном дренировании составляет около 1,5 л/мин.
8. С целью объемной разгрузки левых отделов сердца во время механической поддержки кровообращения методом периферической ВА ЭКМО возможно выполнение чрескожного трансъюгулярного дренирования легочной артерии.
9. При прогнозировании результативности применения периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца следует учитывать выявленные факторы риска неблагоприятного исхода.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Потапенко И.Д.* Анестезиологическое пособие и интенсивная терапия при ретрансплантации сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2011. – 13 (4). – С. 19–24.
2. *Попцов В.Н., Воронина О.В., Спирина Е.А., Ухренков С.Г.* Оптимизация анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при трансплантации

- сердца // *«Проблемы безопасности анестезиологии»*, Москва, 4–5 октября 2011 г., материалы конференции. – С. 46–49.
3. Попцов В.Н., Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Ухренков С.Г. Острое повреждение почек при трансплантации сердца: факторы риска и показания к заместительной терапии // *Нефрология и диализ*. – 2011. – 13 (4). – С. 419–425.
 4. Попцов В.Н., Ухренков С.Г., Лавренов П.Г., Потапенко И.Д., Спирина Е.А. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация при кардиохирургических операциях и реализации программы трансплантации сердца // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2011. – Т. 12. – № 6. – С. 153.
 5. Попцов В.Н., Ухренков С.Г., Лавренов П.Г., Потапенко И.Д., Спирина Е.А. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация при кардиохирургических операциях и реализации программы трансплантации сердца // *IV Международная конференция «Проблемы безопасности в анестезиологии»*, Москва, 4–5 октября 2011 г., материалы конференции. – С. 50–51.
 6. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Потапенко И.Д., Лотышев А.А., Мошков А.С. Периоперационный период при ретрансплантации сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012, приложение. – С. 248–249.
 7. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Ильин Д.С., Ильинский В.А., Потапенко И.Д., Ухренков С.Г., Кугунева Н.А. Периоперационный период при трансплантации сердца с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – 14 (2). – С. 6–14.
 8. Попцов В.Н., Ухренков С.Г., Лавренов П.Г., Потапенко И.Д., Спирина Е.А. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация при кардиохирургических операциях и реализации программы трансплантации сердца // *Материалы XII сессии Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов*. – 2012. – С. 30.
 9. Попцов В.Н., Ухренков С.Г., Лавренов П.Г., Потапенко И.Д., Спирина Е.А. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при кардиохирургических операциях и реализации программы трансплантации сердца // *Материалы Восьмого Всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям*. – 2013. – С. 33.
 10. Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Гольц А.М., Ухренков С.Г., Халилулин Т.А., Алиев Э.З. Успешное лечение реципиента с массивным тромбозом левых отделов сердечного трансплантата, развившимся на фоне применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – 18 (2). – С. 117–124.
 11. Готье С.В., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Шевченко А.О., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Масютин С.А., Алиев Э.З., Воронков В.Ю., Чибисов Н.С.,

Устин С.Ю., Бондаренко Д.М. Пятилетний опыт применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – 18 (4). – С. 16–25.

12. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Устин С.Ю., Алиев Э.З., Масютин С.А., Воронков В.Ю., Чибисов Н.С., Бондаренко Д.М., Мебония Н.З., Можейко Н.П., Шевченко А.О. Периоперационный период при трансплантации сердца у реципиентов 60 лет и старше // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – 18 (4). – С. 56–65.

Список сокращений

АВСК	– активированное время свертывания крови
АДср	– среднее артериальное давление
АЛТ	– аланинтрансаминаза
АСТ	– аспартаттрансаминаза
АЧТВ	– активированное частичное тромбoplastиновое время
ВА ЭКМО	– вено-артериальная мембранная оксигенация
ДЛА ср	– среднее давление легочной артерии
ДПП	– давление правого предсердия
ЗДЛА	– заклинивающее давление легочной артерии
ЗСН	– застойная сердечная недостаточность
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛЖО	– левожелудочковый обход
ЛП	– левое предсердие
МНО	– международное нормализованное отношение
МПК	– механическая поддержка кровообращения
ОШ	– отношение шансов
ПИ	– протромбиновый индекс
ПП	– правое предсердие
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс
СЛР	– сердечно-легочная реанимация
ТПГ	– транспульмональный градиент
ТС	– трансплантация сердца
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
UNOS	– (United Network for Organ Sharing) Объединенная сеть распределения органов
INTERMACS	– Interagency registry for mechanically assisted circulatory support

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СФЕРОИДОВ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ГЛАЗНОГО ЛИМБА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Хубецова М.Х., Борзенко С.А.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На сегодня принято считать, что глаукома является мультифакториальным нейродегенеративным заболеванием, в процессе которого возникает гибель ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), прогрессирующая оптическая нейропатия и нарушение полей зрения (Gupta N. et al., 2007).

В ряде крупных многоцентровых исследований последних лет убедительно показано, что эффективное снижение внутриглазного давления медикаментозными и хирургическими методами не гарантирует длительную стабилизацию глаукоматозного процесса, и у ряда пациентов продолжает прогрессировать нейродегенеративный процесс (Курышева Н.И., 2006; Нестеров А.П., 1999, 2003; Caprioli J., 1997; Georgopoulos G. et al., 1997; Leske M.C. et al., 2003; Conforti L. et al., 2007; Акопян В.С., 2016). Результатом этих исследований явилось обоснование нового терапевтического подхода к лечению и профилактике прогрессирования глаукомного нейро-дегенеративного процесса – фармакологическая нейропротекция. Альтернативным или дополнительным методом патогенетически обоснованного лечения оптической нейропатии при глаукоме может быть клеточная терапия.

В основе механизма гибели клеток сетчатки и аксонов зрительного нерва при глаукоме и других нейродегенеративных заболеваниях лежит физиологически запрограммированный апоптоз (Алексеев В.Н., 2013). На моделях экспериментальной глаукомы установлен дефицит синтеза нейротрофических факторов (НТФ), приводящий к апоптозу ГКС (Pease M.E. et al., 2000).

В работе L. Crigler и соавторов (2006) показана возможность выделения прогениторными мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками (ММСК) большого количества разнообразных сигнальных нейрогенных факторов, включая НТФ. В единичных работах в эксперимен-

те установлена выраженная нейропротекция ГКС после трансплантации ММСК в полость стекловидного тела глаза крыс с индуцированной офтальмогипертензией (Yu S. et al., 2006; Johnson T.V. et al., 2010).

Также установлено, что мезенхимальные клетки лимба относятся к истинным ММСК (Du Y. et al., 2005; Polisetty N. et al., 2008) и могут быть использованы в клинике глазных болезней как альтернатива костномозговому ММСК.

В то же время известно, что стволовые клетки сохраняют свою морфологию и уникальные свойства только в условиях ниши (Schofield R., 1978; Zhao C. et al., 2008). Одним из способов создания искусственной ниши стволовых клеток является 3D-культивирование (Севастьянов В.И., 2014). Однако имеющиеся в литературе работы, связанные с использованием ММСК в лечении нейродегенеративных заболеваний, основаны на применении 2D-культур клеток (Онищенко Н.А., 2013).

С учетом вышеизложенных доводов, а также отсутствием в доступной литературе данных по применению трехмерных клеточных конструкций ММСК в качестве нейропротекторной клеточной терапии ГОН была определена цель данного исследования.

Цель исследования

Разработка и экспериментальное обоснование технологии получения клеточных сфероидов мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) лимба, способных секретировать фактор роста нервов и нейротрофический фактор головного мозга.

Задачи исследования

1. Разработать протокол культивирования ММСК лимба в различных режимах и средах.
2. Провести стимуляцию ММСК лимба с целью повышения секреции нейротрофических факторов NGF, BDNF и изучить иммунофенотипические характеристики активированных клеток в культуре 2D.
3. Разработать протокол сфероидообразования из активированных и интактных ММСК лимба и сравнить их морфологические характеристики.
4. Изучить секрецию нейротрофических факторов BDNF и NGF активированными и интактными сфероидами в процессе 3D-культивирования ММСК лимба.
5. Изучить иммунофенотипические характеристики сфероидов из ММСК лимба, подготовленных к трансплантации.

Научная новизна результатов исследования

Впервые проведена стимуляция продукции нейротрофических факторов 2D-культуры ММСК лимба и изучены иммунофенотипические характеристики полученной культуры клеток.

Впервые разработан протокол сфероидообразования из активированных и интактных ММСК лимба и определены их морфологические характеристики.

Впервые изучена секреция нейротрофических факторов BDNF и NGF активированными и интактными сфероидами в процессе 3D-культивирования ММСК лимба.

Впервые изучены иммунофенотипические характеристики активированных и интактных сфероидов ММСК лимба, подготовленных к трансплантации.

Практическая значимость

Разработан протокол культивирования ММСК лимба в различных режимах и средах. Изучено влияние индукционной среды на 2D-культуру ММСК лимба.

Разработан протокол сфероидообразования из активированных и интактных ММСК лимба и определены их морфологические характеристики.

Изучена секреция нейротрофических факторов BDNF и NGF активированными и интактными сфероидами в процессе 3D-культивирования ММСК лимба.

Изучены иммунофенотипические характеристики активированных и интактных сфероидов ММСК лимба, подготовленных к трансплантации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложенный протокол культивирования ММСК лимба, полученных из глаз доноров-трупов, позволяет поддерживать в культуре рост клеток мезенхимоподобного фенотипа с высокой пролиферативной активностью.
2. Индукция секреции нейротрофических факторов 3D-культуры ММСК лимба носит кратковременный характер и приводит к значительным морфологическим и иммуноцитохимическим изменениям сфероидов.
3. Установленные параметры трехмерного культивирования позволяют получить для трансплантации сфероиды из интактных ММСК с исходным посевным количеством клеток 1000 в одной лунке планшета. Предложенные конструкции могут рассматриваться как пре-

тенденции для клеточной терапии в лечении глаукомной оптической нейропатии.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику в Центре фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, на их основе проводятся доклинические испытания предложенных медико-биологических технологий.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в постановке задач исследования и разработке концепции, осуществлял сбор материала для исследования, лично выполнял стендовые и экспериментальные исследования. Автором сформирована база данных, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, и зарубежных журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, получен один патент РФ на изобретения.

Общая характеристика экспериментального материала исследования

Первичная культура ММСК была получена при культивировании фрагментов лимба, выделенных из глазных яблок доноров-трупов с учетом соблюдения биоэтических норм. В работе было использовано 50 лимбальных фрагментов, выделенных из 10 глазных яблок от 5 трупов – доноров роговиц. В табл. 1 представлены основные характеристики использованного донорского материала.

Распределение трупов – доноров роговиц и фрагментов лимба при отборе осуществлялось с учетом интервала времени после смерти, пола, возраста, показателей жизнеспособности и трансплантабельности донорской роговицы по С.А. Борзенку (2008).

Экспериментальные исследования на тканях, выделенных из трупных глаз, проводились в соответствии с официально принятыми процедурами и специальным разрешением в рамках законодательства РФ (лицензия Федеральной государственной службы по надзору за здравоохранением № 99-01-005317 от 30.04.2008 и № ФС-99-01-008251 от 18.02.2013).

Для достижения поставленной цели работа была разделена на 5 последовательных этапов, соответствующих задачам исследования.

Разработка протокола культивирования мультипотентных мезенхимных стволовых клеток лимба

С целью определения оптимального состава культуральной среды проводилось сравнительное изучение морфологических и функциональных изменений в процессе культивирования фрагментов лимба в 6 различных составах сред в течение 30 суток.

В зависимости от группы исследования в культуральные флаконы добавлялось по 2 мл соответствующей среды:

- **1-я группа** – фрагменты лимба ($n = 8$), культивирование проходило в среде α MEM (БиолоТ, Россия) с добавлением L-глутамина – 0,58 г/л, HEPES – 10 мМ (ПанЭко, Россия), инсулина – 0,4 мкМ, дексаметазона – 10 нМ, смеси антибиотиков (пенициллин – 10 000 ЕД/мл, стрептомицин – 10 000 ЕД/мл, амфотерицин В – 1,25 мг/мл) (MP Biomedicals, LLC, США), без содержания эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС);
- **2-я группа** – фрагменты лимба ($n = 8$), культивирование проходило в среде α MEM (БиолоТ, Россия) с добавлением L-глутамина – 0,58 г/л, HEPES – 10 мМ (ПанЭко, Россия), инсулина – 0,4 мкМ, дексаметазона – 10 нМ, смеси антибиотиков (пенициллин – 10 000 ЕД/мл, стрептомицин – 10 000 ЕД/мл, амфотерицин В – 1,25 мг/мл) (MP Biomedicals, LLC, США) и 2 об. % ЭТС (HyClone, США);
- **3-я группа** – фрагменты лимба ($n = 8$), культивирование проходило в среде α MEM (БиолоТ, Россия) с добавлением L-глутамина – 0,58 г/л, HEPES – 10 мМ (ПанЭко, Россия), инсулина – 0,4 мкМ, дексаметазона – 10 нМ, смеси антибиотиков (пенициллин – 10 000 ЕД/мл, стрептомицин – 10 000 ЕД/мл, амфотерицин В – 1,25 мг/мл) (MP Biomedicals, LLC, США) и 10 об. % ЭТС (HyClone, США);
- **4-я группа** – фрагменты лимба ($n = 8$), культивирование проходило в среде DMEM/F12 (1:1) с добавлением L-глутамина – 0,58 г/л, HEPES – 10 мМ (ПанЭко, Россия), инсулина – 0,4 мкМ, дексаметазона – 10 нМ, смеси антибиотиков (пенициллин – 10 000 ЕД/мл, стрептомицин – 10 000 ЕД/мл, амфотерицин В – 1,25 мг/мл) (MP Biomedicals, LLC, США), без содержания ЭТС;
- **5-я группа** – фрагменты лимба ($n = 8$), культивирование проходило в среде DMEM/F12 (1:1) с добавлением L-глутамина – 0,58 г/л, HEPES – 10 мМ (ПанЭко, Россия), инсулина – 0,4 мкМ, дексаметазона – 10 нМ, смеси антибиотиков (пенициллин – 10 000 ЕД/мл, стрептомицин – 10 000 ЕД/мл, амфотерицин В – 1,25 мг/мл) (MP Biomedicals, LLC, США) и 2 об. % ЭТС (HyClone, США);

- **6-я группа** – фрагменты лимба ($n = 10$), культивирование проходило в среде DMEM/F12 (1:1) с добавлением L-глутамина – 0,58 г/л, NEPER – 10 мМ (ПанЭко, Россия), инсулина – 0,4 мкМ, дексамета-зона – 10 нМ, смеси антибиотиков (пенициллин – 10 000 ЕД/мл, стрептомицин – 10 000 ЕД/мл, амфотерицин В – 1,25 мг/мл) (MP Biomedicals, LLC, США) и 10 об. % ЭТС (HyClone, США).

Культивирование осуществлялось при $t\ 37\ ^\circ\text{C}$, 5% содержании CO_2 и 95% влажности (CO_2 -инкубатор «Sanyo», Япония), замена культуральной среды проводилась каждые 3 суток.

При проведении 2D-культивирования клеток, выделенных из аллогенных фрагментов лимба в различных составах сред, оценивали морфологические особенности полученной культуры с помощью инвертированного микроскопа «Olympus CKX 41» (Olympus, Япония), а также подсчитывали количество клеток на 14, 21 и 30-е сутки наблюдения.

Для подтверждения статуса ММСК полученные клетки фенотипировали на разных стадиях культивирования (1-й и 4-й пассажи) на проточном цитофлуориметре «CytoFLEX» (Beckman Coulter Inc, Германия) с использованием набора маркеров к мембранным белкам, предложенных комитетом по мезенхимным и тканевым стволовым клеткам международного общества клеточной терапии (CD13, CD14, CD19, CD34, CD44, CD73, CD90, CD105, CD133).

Проведенное исследование показало, что наибольший выход клеток наблюдался в группах, содержащих DMEM/F12. В группах 1, 2, 3, содержащих в качестве основной питательной среды α MEM, выход клеток был значительно ниже. Количество полученных клеток при использовании разных составов сред представлено в табл. 1.

Таблица 1

Динамика изменения количества клеток, выделенных из фрагментов лимба, на различных сроках культивирования, тыс. клеток $\pm\sigma$

Группы исследования	Период наблюдения, сутки		
	14	21	30
1	$6,83 \pm 0,76$	$5,16 \pm 1,04$	$5,13 \pm 1,2^{**}$
2	$8,16 \pm 1,25$	$5,6 \pm 1,6$	$3,8 \pm 1,25^*$
3	$10,8 \pm 1,75$	$13,16 \pm 1,75$	$14,83 \pm 2,25^*$
4	$7,9 \pm 2,25$	$12,16 \pm 0,76$	$16,5 \pm 1,88^*$
5	$10,26 \pm 0,92$	$19,83 \pm 1,6$	$32,8 \pm 2,56^*$
6	$15 \pm 2,8$	$25,2 \pm 1,7$	$46 \pm 3,6^*$

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ** – $p \geq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Для установления влияния характера питательной среды на функциональную активность клеток проводили статистический анализ групп, равнозначных по содержанию ЭТС (табл. 2).

Таблица 2

Распределение значения критерия статистической достоверности p в исследуемых группах в различные сроки наблюдения

Сутки	Группы сравнения		
	1 и 4	2 и 5	3 и 6
14	0,4	0,08	0,09
21	<0,01	<0,01	<0,01
30	<0,01	<0,01	<0,01

Примечание. * – $p \leq 0,05$ статистически значимые различия, t-критерий Стьюдента.

Полученные данные соответствовали динамической микроскопии. По мере увеличения сроков культивирования разница между группами исследования становилась более очевидной. Так, если на 14-е сутки статистически значимых различий выявлено не было, то к концу периода наблюдения (30-е сутки) разница была достоверной.

Таким образом, ростовая среда на основе DMEM/F12 (1:1) с добавлением 10% сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота обеспечивала наибольшую изоляцию клеток из фрагментов лимба, а также позволяла поддерживать рост клеток в культуре с наибольшей пролиферативной активностью.

В дальнейшем культивирование проводилось с использованием данной питательной среды. Результаты проведенных экспериментов иммунофенотипирования ММСК представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Имунофенотипический анализ ММСК лимба
в течение 2D-культивирования**

Анализируемые маркеры	Уровень экспрессии, %		Клетки-мишени
	Пассаж 1	Пассаж 4	
CD44	89,56	99,86	ММСК
CD19	0,18	0,04	Лимфоциты
CD13	91,24	100	ММСК
CD34	1,05	0,49	ЭП
CD133	0,05	0	ЭП
CD73	68,22	100	ММСК
CD90	94,27	99,98	ММСК
CD105	82,12	87,77	ММСК
CD14	2,38	1,24	Моноциты

Полученная культура клеток фрагментов лимба экспрессировала маркеры ММСК CD44/CD73/CD90/CD105 и не экспрессировала маркеры гемопоэтического и лимфоцитарного рядов (табл. 3). Кроме того, при пассировании культура ММСК становилась более однородной. Было установлено возрастание количества мезенхимоподобных клеток, экспрессирующих CD90 (с 94,27 до 99,98%), CD73 (с 68,22 до 100% от общего количества клеток в культуре), CD105 (с 82,12 до 87,77% от общего количества клеток в культуре) и не экспрессирующих CD14, CD19, CD34 и CD133.

Стимуляция 2D-культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба

Индукция секреции НТФ ММСК лимба осуществлялась согласно протоколу О. Sadan (2008) с использованием факторов активации.

При достижении культурой ММСК 4-го пассажа 90% конфлюэнтности производили удаление стандартной культуральной среды, после чего осуществляли первый этап индукции посредством добавления ростовой среды, содержащей DMEM/F12 (1:1), L-глутамин – 0,58 г/л, пенициллин – 10 000 ЕД/мл, стрептомицин – 10 000 ЕД/мл, амфотерицин В – 1,25 мг/мл, эпидермальный фактор роста (EGF) – 20 нг/мл, основной фактор роста фибробластов (hbFGF) – 20 нг/мл (ПанЭко, Россия), добавка N2 (инсулин, прогестерон, путресцин, 30 нМ селен, трансферрин) – 10 мкл/мл (Life Technologies, США).

Далее культуру ММСК лимба инкубировали с индукционной средой в течение 72 часов, после чего индукционную среду удаляли и проводили второй этап стимуляции посредством ростовой среды: DMEM/F12 (1:1), L-глутамин – 0,58 г/л, пенициллин – 10 000 ЕД/мл, стрептомицин – 10 000 ЕД/мл, амфотерицин В – 1,25 мг/мл, hbFGF – 20 нг/мл, дибутирил цАМФ – 1 мМ, человеческий нейрегулин 1-β1 – 50 нг/мл, человеческий тромбоцитарный фактор роста (PDGF) – 5 нг/мл (R&D Systems, США), 3-изобутил-1-метилксантина – 0,5 мМ (Santa Cruz Biotechnology, США).

Культивирование осуществлялось при стандартных условиях (37 °С, 5% CO₂).

Молекулярную идентификацию в 2D-культуре осуществляли методом непрямой иммунофлуоресценции, используя мезенхимальные (Stro-1, виментин), нейрональные (βIII-тубулин, GFAP, S100β) маркеры и маркеры межклеточного матрикса (коллаген I, V, VI типа) (Abcam, Великобритания).

Проведенное исследование показало, что индукция способствует значительному изменению морфологии культивируемых ММСК лимба. После второго этапа стимуляции клетки теряли характерную для мезенхимных клеток веретеновидную морфологию, наблюдалось появление

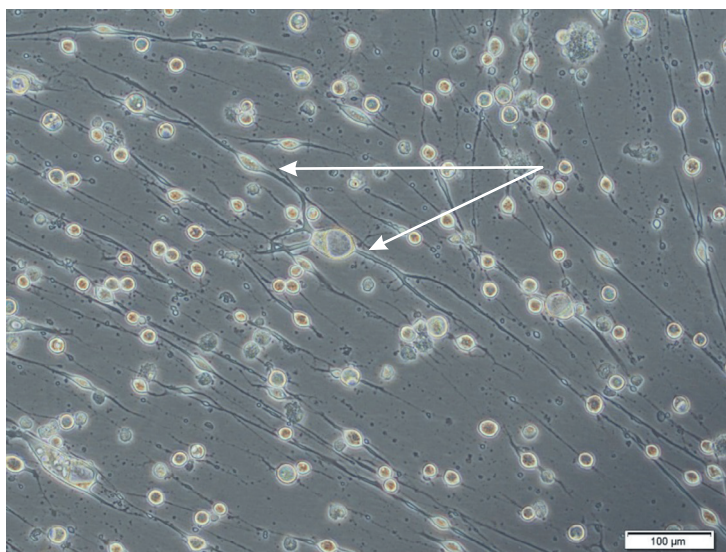


Рис. 1. 2D-культура ММСК лимба после проведения 2-го этапа индукции. Отмечается потеря веретеновидной морфологии клеток, появление нейронального фенотипа. Световая микроскопия, $\times 100$

клеток, имеющих округлые тела с длинными, ветвящимися отростками (рис. 1).

Иммуноцитохимическое исследование выявило, что интактные клетки ММСК лимба экспрессировали характерные мезенхимальные маркеры STRO-1, виментин, а также коллаген I, V, VI типов. Однако после проведения индукции характер экспрессии значительно изменялся, было установлено снижение экспрессии коллагена I типа и практически полное отсутствие коллагена V и VI типа, а также ярко выраженная экспрессия астроглиального маркера S100 β (рис. 2).

Таким образом, в ходе второго этапа исследования было установлено, что применение индукции способствовало дифференцировке 2D-культуры клеток ММСК лимба в нейрональном направлении.

3D-культивирование

В настоящей работе использовали метод получения сфероидов ММСК лимба посредством неадгезивных 256-луночных агарозных планшетов (3D Petri Dishes, Microtissue, США).

Создание сфероидов ММСК лимба с целью разработки оптимального протокола формирования трехмерных клеточных конструкций, обладающих нейропротекторными свойствами, осуществляли по следующим группам:

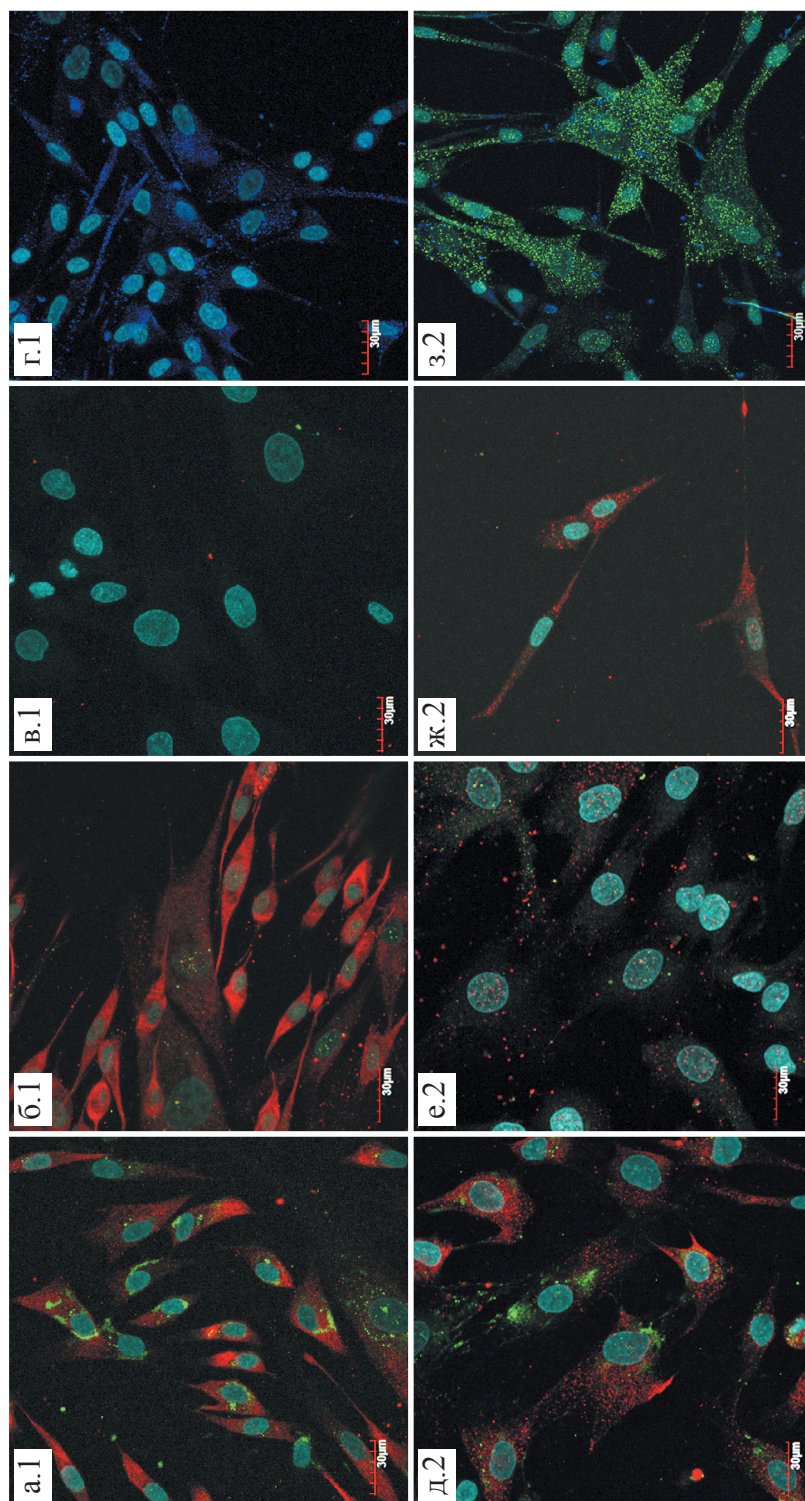


Рис. 2. Экспрессия иммуноцитохимических маркеров:

1 – интактной 2D-культурой ММСК; 2 – 2D-культурой ММСК, после проведения индукции; а, д – коллаген I типа (AlexaFluor 488), виментин (AlexaFluor 594); б, е – коллаген V (AlexaFluor 594), VI типа (AlexaFluor 488); в, ж – GFAP (AlexaFluor 488) βIII-tubulin (AlexaFluor 594); г, з – S100β (AlexaFluor 488) Stro-1 (AlexaFluor 647). Ядра окрашены Hoechst 33258

I группа – контрольная, сфероиды создавали из интактных ММСК;

II группа – сфероиды из индуцированной 2D-культуры ММСК;

III группа – сфероиды из интактных ММСК, индуцированные на 1-е сутки культивирования;

IV группа – сфероиды из интактных ММСК, индуцированные на 7-е сутки культивирования.

В зависимости от числа клеток, формирующих сфероид, каждая группа была разделена на 2 подгруппы:

- подгруппа А – 421 клетка в сфероиде (посевная концентрация 107 000 кл/190 мкл);

- подгруппа В – 1000 клеток в сфероиде (посевная концентрация 256 000 клеток/190 мкл).

Выбор данной концентрации клеток является оптимальным для обеспечения свободной диффузии питательными веществами в 3D-культуре и позволяет избежать гибели формирующихся конструкций (Фрешни Р.Я., 2010).

За динамикой формирования сфероидов внутри лунок агарозного планшета следили ежедневно с помощью инвертированного микроскопа «Olympus CKX 41» в течение 21 суток.

Установлено, что динамика сфероидообразования в подгруппе А, содержащей сфероиды из 421 клетки, и в подгруппе В – 1000 клеток в сфероиде – была идентичной. В I контрольной группе, созданной из интактных ММСК, и во II группе, созданной из индуцированной 2D-культуры клеток, уже в первые часы инкубирования клетки объединялись в рыхлые агрегаты, которые к концу 7-х суток формировали компактные, плотные сфероиды с гладким поверхностным слоем. Дальнейшая экспозиция клеток в 3D-культуре не приводила к морфологическим изменениям сфероидов.

Проведение индукции на 1-е сутки культивирования, в момент инициации процесса сборки сфероида (III группа), и на 7-е сутки, к моменту формирования плотного конгломерата клеток (IV группа), приводило к сходным изменениям морфологии сфероидов. После первого этапа индукции наблюдалась потеря характерной гладкости и появление «бугристости» поверхности сфероидов. После второго – разрыхление клеточного сфероида и появление клеточного дебриса, являющихся косвенным свидетельством нежизнеспособности полученных конструкций.

При измерении формирующихся сфероидов за диаметр принимали максимальный диаметр Ферета, т. е. максимально возможное расстояние между двумя точками видимой на фотографии проекции сфероида.

Динамика изменения диаметра сфероидов в группах исследования представлена в табл. 4, 5.

Таблица 4

**Динамика изменения диаметра сфероидов
в группах исследования, мкм. Посевная концентрация клеток –
107 000 кл/190 мкл, подгруппа А**

Группы сфероидов	Сроки 3D-культивирования сфероидов ММСК, сутки						
	1	4	7	11	14	17	21
I	170 ± 14,8	148,5 ± 14,03	149,7 ± 13	147,56 ± 12,75	127,34 ± 15	132,32 ± 16,18	127,93 ± 14,71
II	151,22 ± 15,51*	131,02 ± 7,14*	129,83 ± 8,62**	121,26 ± 17,37*	118,21 ± 16,79*	114,11 ± 21,67*	117,89 ± 14,84*
III	164,9 ± 14,89**	158,47 ± 18,1*	192,16 ± 17,51*	212,92 ± 16,6*	194,68 ± 20*	201,9 ± 22*	214,45 ± 20,43*
IV	162 ± 17,32**	151,5 ± 17,37**	153,7 ± 25**	196,37 ± 8,52*	206,91 ± 10,92*	209,57 ± 14,71*	203,23 ± 8,6*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем в I интактной группе сфероидов, на тех же сроках культивирования; ** – $p \geq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем в I интактной группе сфероидов, на тех же сроках культивирования.

Таблица 5

**Динамика изменения диаметра сфероидов
в группах исследования, мкм. Посевная концентрация клеток –
256 000 кл/190 мкл, подгруппа В**

Группы сфероидов	Сроки 3D-культивирования сфероидов ММСК, сутки						
	1	4	7	11	14	17	21
I	200,9 ± 24,35	181,5 ± 11,57	182 ± 13,89	183,87 ± 16,55	155,45 ± 14,14	158,61 ± 11,7	155,33 ± 14,9
II	180,2 ± 11,9*	164,56 ± 9,46*	151,29 ± 11,59*	157,7 ± 16,6**	136,31 ± 9,2*	140,63 ± 13,43*	142,89 ± 16,7*
III	199,7 ± 12,47**	226,81 ± 20,53*	257,26 ± 16,54*	273,27 ± 26,56*	270,48 ± 12,53*	275,33 ± 21,47*	283,72 ± 35*
IV	205,7 ± 14,65**	185,5 ± 17,63**	183 ± 19,72**	217,75 ± 13,17*	253,89 ± 18,4*	248,63 ± 8,6*	252,5 ± 10,92*

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем в I интактной группе сфероидов, на тех же сроках культивирования; ** – $p \geq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем в I интактной группе сфероидов, на тех же сроках культивирования.

Диаметр сфероидов, созданных из интактной культуры ММСК, независимо от посевной концентрации клеток постепенно уменьшался к 14-му дню и составлял в группе IA 127,34 мкм, в группе IIB – 155,45 мкм. Дальнейшее культивирование не привело к изменению размеров трехмерных культур, что свидетельствовало о стабилизации процесса сфероидообразования и формировании дормантного сфероида. Аналогичная

картина наблюдалась в группе II, созданной из индуцированной 2D-культуры ММСК. Однако размер сфероидов в данной группе на всех сроках культивирования был статистически меньше, чем в группе I.

Изучение динамики изменения размеров сфероида в III и IV группах показало статистически значимое увеличение размеров сфероидов после проведения индукции (табл. 6, 7).

Таблица 6

Распределение значения критерия статистической достоверности p в исследуемых группах в различные сроки наблюдения, посевная концентрация клеток – 107 000 кл/190 мкл, подгруппа А

Группы сфероидов	Сроки наблюдения, сутки					
	1 и 4	4 и 7	7 и 11	11 и 14	14 и 17	17 и 21
I	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
II	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
III	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
IV	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание. * – $p \leq 0,05$, статистически значимые различия, t-критерий Стьюдента.

Таблица 7

Распределение значения критерия статистической достоверности p в исследуемых группах в различные сроки наблюдения, посевная концентрация клеток – 256 000 кл/190 мкл, подгруппа В

Группы сфероидов	Сроки наблюдения, сутки					
	1 и 4	4 и 7	7 и 11	11 и 14	14 и 17	17 и 21
I	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
II	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
III	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
IV	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\leq 0,05$	$\leq 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Примечание. * – $p \leq 0,05$, статистически значимые различия, t-критерий Стьюдента.

Одним из критериев жизнеспособности сфероидов является их способность к адгезии. В группе IA, IB и IIA, IIB при 2D-культивировании в первые сутки сфероиды прикреплялись к поверхности дна лунок культуральных планшетов и в течение последующих дней «распластывались» с образованием слоя клеток вокруг зоны их прикрепления.

В III и IV группе адгезия отсутствовала, что свидетельствовало о нежизнеспособности полученных конструкций.

Таким образом, было показано, что процесс сфероидообразования в I группе, созданной из интактной культуры ММСК лимба, а также во

II группе, созданной из стимулированных клеток, протекал идентично, к 14-м суткам наблюдалось окончание процесса сфероидообразования.

Индукция способствовала выраженному изменению морфологии изучаемых 3D-культур клеток, разрыхлению клеточного конгломерата, появлению дебриса. Следовательно, несмотря на литературные данные о необходимости стимуляции плоскостных 2D-культур, для 3D-сфероидов впервые было выявлено отрицательное влияние предложенных индукторов на жизнеспособность клеток.

Количественное содержание нейротрофинов NGF и BDNF

Уровень нейротрофинов измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «BDNF ELISA Kit», «NGF ELISA Kit» (Almbion) в среде роста контрольных культур мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток и культур после проведения индукции.

Для анализа пробы среды роста ММСК каждой группы двукратно отбирали из культуральных планшетов на 5, 7, 9, 11, 14, 17 и 21-е сутки культивирования и замораживали при $t -80^{\circ}\text{C}$. Результаты изучения содержания нейротрофических факторов NGF и BDNF в инкубационной среде в группах исследования представлены в табл. 8–11.

Полученные данные позволили определить, что уровень секреции NGF оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения в I и II группах и составлял в группе IA – 6300 пг/мл, в IIA – 3900 пг/мл, в группах IB и IIB – 12 000 и 5450 пг/мл соответственно. В группах III и IV после проведения индукции отмечалось увеличение секреции NGF в 2 и 2,5 раза (группа IIIA и IVA) и в 1,58 и 1,6 раза (группа IIIB и IVB), которое составило в среднем 14 560, 16 500 и 19 100 пг/мл, 19 400 пг/мл соответственно.

Таблица 8

Динамика содержания фактора роста нервов (NGF) в инкубационной среде в группах сравнения, подгруппа А

Период наблюдения, сутки	NGF, пг/мл			
	IA группа М ± σ	IIA группа М ± σ	IIIA группа М ± σ	IVA группа М ± σ
5	6500 ± 115,5	3200 ± 107*	8225 ± 253*	6200 ± 119**
7	7415 ± 127	4110 ± 152,4*	14 560 ± 223,4*	7125 ± 116**
9	7615 ± 139,5	4407,5 ± 125*	9810 ± 242,4*	8350 ± 129*
11	6205 ± 199,2	5565 ± 190*	6270 ± 258,4**	16 590 ± 185,3*
14	5820 ± 363,7	4685 ± 167*	4000 ± 135,4*	5520 ± 175,1*
17	5400 ± 227,7	3422 ± 203,3*	2522 ± 150,2*	5011 ± 153,6**
21	5100 ± 166,6	2715 ± 163,4*	1505 ± 158,9*	4330 ± 221,4*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с I группой; ** – $p > 0,05$ по сравнению с I группой.

Таблица 9

**Динамика содержания фактора роста нервов (NGF)
в инкубационной среде в группах сравнения, подгруппа В**

Период наблюдения, сутки	NGF, пг/мл			
	ІВ группа М ± σ	ІІВ группа М ± σ	ІІІВ группа М ± σ	ІVВ группа М ± σ
5	11 420 ± 245,2	4150 ± 115,5	14 475 ± 201,7*	10 895 ± 165,7**
7	11 760 ± 132,9	5050 ± 124,7*	19 102 ± 136*	11 570 ± 156,7**
9	1210 ± 205,2	5550 ± 122,5*	12 470 ± 156**	14 500 ± 234,5*
11	12 230 ± 201,6	6525 ± 156,7*	9775 ± 168,7*	19 490 ± 155,9*
14	12 060 ± 252,5	5565 ± 122,6*	8200 ± 181*	11 250 ± 223,6*
17	11 610 ± 126,5	4983 ± 137*	5230 ± 223,7*	9000 ± 222,2*
21	11 230 ± 133,7	4338 ± 108,3*	4500 ± 150,9*	6280 ± 223,8*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с І группой; ** – $p > 0,05$ по сравнению с І группой.

Таблица 10

**Динамика содержания нейротрофического фактора головного мозга
(BDNF) в инкубационной среде в группах сравнения, подгруппа А**

Период наблюдения, сутки	BDNF, пг/мл			
	ІА группа М ± σ	ІІА группа М ± σ	ІІІА группа М ± σ	ІVА группа М ± σ
5	381,28 ± 22,2	400,5 ± 12,7**	524,34 ± 16,2*	405,5 ± 16**
7	395,34 ± 22,6	414 ± 17,8**	744,6 ± 22,7*	433,3 ± 14,4**
9	410,55 ± 9,08	404 ± 17**	622,9 ± 20,2*	454 ± 17,8**
11	400 ± 17,16	445 ± 15*	575,6 ± 19,2*	535 ± 19,6*
14	390,5 ± 26,5	410 ± 17,8**	421,1 ± 22,3*	739 ± 14*
17	381,1 ± 19,16	390 ± 17,4**	366,1 ± 23,3**	467,8 ± 22,2*
21	371 ± 17,4	385,3 ± 12,2**	209,5 ± 13,2*	324 ± 17,6**

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с І группой; ** – $p > 0,05$ по сравнению с І группой.

Таблица 11

**Динамика содержания нейротрофического фактора головного мозга
(BDNF) в инкубационной среде в группах сравнения, подгруппа В**

Период наблюдения, сутки	BDNF, пг/мл			
	ІВ группа М ± σ	ІІВ группа М ± σ	ІІІВ группа М ± σ	ІVВ группа М ± σ
5	590,58 ± 22,3	574 ± 13,3*	680,25 ± 19*	580 ± 14,1**
7	583 ± 20,57	535 ± 23,3*	870,7 ± 20,2*	571 ± 19,1**
9	559,5 ± 24,5	537 ± 15,5*	703,5 ± 21,8*	681 ± 11,9*

Период наблюдения, сутки	BDNF, пг/мл			
	IB группа М ± σ	IIВ группа М ± σ	IIIВ группа М ± σ	IVВ группа М ± σ
11	537,4 ± 31,6	509 ± 11,2*	617,2 ± 21,5*	871 ± 18,2*
14	500 ± 16,32	494 ± 16,2**	521,8 ± 23,1*	609,5 ± 12,35*
17	488,26 ± 27,1	468 ± 17**	434,4 ± 27,3*	502 ± 13,3*
21	461,59 ± 23,09	422,5 ± 10,86*	250,5 ± 18,9	330 ± 14,1*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с I группой; ** – $p > 0,05$ по сравнению с I группой.

Однако при дальнейшем наблюдении отмечалось выраженное снижение продукции к 21-м суткам в 3,5 и 1,5 (группа IIIA и IVA) и в 2,5 и в 2 раза (группа IIВ и IVВ) по сравнению с IA и IB группами соответственно.

Уровень секреции BDNF в группе IA с культурой ММСК лимба был стабильным на протяжении всего периода наблюдения и составлял в среднем 340 пг/мл. Достойным отдельного внимания является тот факт, что уровень секреции в группе IIA был статистически выше, чем в группе IA, и в среднем составлял 407 пг/мл. Однако при оценке содержания BDNF в группах IB и IIВ подобная динамика не наблюдалась. В IB группе отмечалось умеренное снижение уровня изучаемого фактора, и к концу периода наблюдения концентрация составляла 461,59 пг/мл. Во IIВ группе также было отмечено умеренное снижение уровня BDNF, при этом уровень секреции был статистически ниже по сравнению с группой контроля. В группах IIIA и IVA после индукции отмечалось увеличение секреции BDNF в 1,5 раза – в среднем 740 и 870 пг/мл соответственно. Однако в дальнейшем, так же, как и в случае с NGF, отмечалось падение продукции BDNF в 3,5 и 2,3 (группа IIIA и IVA) и 1,8 и 1,4 раза (группа IIВ и IVВ) по сравнению с IA и IB группами.

Таким образом, было показано, что секреция нейротрофических факторов в I и II группах сфероидов оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения, уровень секреции находился в прямой зависимости от количества клеток, формирующих сфероид. Проведение индукции способствовало значительному повышению секреции нейротрофинов, однако данный процесс носил лишь кратковременный характер, в дальнейшем наблюдалось выраженное снижение продукции NGF и BDNF.

Пикообразное изменение секреции после индукции с последующей потерей секреторного потенциала сфероидов в группах III и IV коррелировало с изменением морфологии сфероидов, а именно с потерей компактности конгломерата клеток, появлением дебриса и способностью к адгезии в 2D-культуре.

Исходя из сказанного, можно заключить, что наиболее эффективной техникой создания сфероидов с нейтропротекторными свойствами является использование интактной культуры клеток ММСК лимба, культивируемой в среде следующего состава: DMEM/F12 (1:1), L-глутамина, NEPES, инсулина, дексаметазона, смеси антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, амфотерицин В) и 10 об. % ЭТС.

Иммунофенотипическая характеристика 3D-культуры ММСК лимба

Для иммуноцитохимического исследования отдельно формировали сфероиды в количестве 700–800 штук различной морфологии. Полученные 3D-сфероиды изучали на 1, 7, 14, 21-е сутки сфероидогенеза (интактная 3D-клеточная культура), а также после проведения индукции на 10, 14 и 21-е сутки.

Полученные сфероиды трижды отмывали в растворе PBS, после чего производили фиксацию в 4% растворе параформальдегида в течение 20 минут при t 4 °С, затем 3-кратно отмывали в PBS. Фиксированные клетки 3D-культуры инкубировали с первичными антителами к виментину в разведении 1:250, β III-тубулину – 1:250, Stro-1 – 1:100, GFAP – 1:250, S100 β – 1:100, коллагену I типа – 1:100, коллагену V типа – 1:100 и коллагену VI типа – 1:250 (Abcam, Великобритания) и инкубировали в течение 1 часа. Далее клетки 3-кратно отмывали в растворе PBS и наносили видоспецифичные вторичные антитела, конъюгированные с флуорохромами AlexaFluor 488, 594 и 647 в разведении 1:250 (Abcam, Великобритания), затем инкубировали 1 час при комнатной температуре. После чего сфероиды вновь 3-кратно отмывали в PBS, ядра докрашивали флуоресцентным красителем бис-бензимида – Hoechst 33258 (ПанЭко, Россия). Окрашенные сфероиды переносили в специальную чашку Петри (с менисковидным углублением в центре) и анализировали в видимом и ультрафиолетовом световых диапазонах под лазерным конфокальным микроскопом Olympus Fluoview FV10I (Olympus, Япония).

Проведенное исследование показало, что в интактной группе по мере культивирования происходило накопление компонентов межклеточного матрикса, а именно коллагенов I, V и VI типов, что свидетельствовало о формировании тканевой ниши стволовых клеток, необходимой для их полноценного функционирования. Кроме того, наблюдалось постепенное усиление экспрессии мезенхимального маркера виментина. Однако экспрессия Stro-1 оставалась низкой на протяжении всего периода наблюдения как в интактной группе, так и в группе после проведения индукции, что, возможно, было обусловлено снижением экспрессии данного маркера с увеличением количества пассажей.

Изучение иммунофенотипических характеристик индуцированных сфероидов выявило усиление экспрессии нейрональных маркеров GFAP, и S100 β . Отмечались изменения морфологии сфероидов, утрата характерной округлой формы 3D-культуры, разволокнение сфероида.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что проведение индукции 3D-культуры ММСК аналогично с 2D-культурой способствует дифференцировке клеток, формирующих сфероид в нейрональном направлении. При этом изменение морфологии сформированных сфероидов сопровождается потерей их компактной структуры, появлением клеточного дебриса и утратой адгезивных свойств.

Выводы

1. Оптимальной ростовой средой для культивирования мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба является среда на основе DMEM/F12 (1:1) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, позволяющая поддерживать рост в культуре клеток мезенхимоподобного фенотипа с высокой пролиферативной активностью.
2. Проведение двухэтапной индукции 2D-культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба способствует изменению морфологии клеток, утрате мезенхимоподобного и приобретению нейронального фенотипа, что подтверждается экспрессией нейронального маркера S100 β .
3. Разработанный протокол культивирования мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба предполагает использование интактной 2D-культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба с посевной концентрацией 256 000 кл/190 мкл, а проведение индукции 3D-клеточных культур приводит к потере их жизнеспособности.
4. Индукция 3D-культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба способствует достоверно значимому повышению секреции нейротрофических факторов NGF и BDNF. При этом стимуляция секреторной активности 3D-культуры клеток носит лишь кратковременный характер. После индукции в группах культивирования на 1-е и 7-е сутки с посевной концентрацией 107 000 кл/190 мкл уровень нейротрофинов снижается в 3,5 и в 2,3 раза соответственно, а в группах с посевной концентрацией 256 000 кл/190 мкл снижается в 1,8 и 1,4 раза соответственно по сравнению с группой без индукции. Стабильный уровень секреции NGF и BDNF достигается в группе сфероидов без индукции и составляет в среднем 6293 ± 957 и $390 \pm 13,2$ пг/мл соответственно при посевной концентрации клеток 107 000 кл/190 мкл, а при по-

севной концентрации 256 000 кл/190 мкл составляет $11\,785 \pm 389$ и $531,47 \pm 49,5$ пг/мл соответственно.

5. Формирование тканевой ниши в культуре сфероидов без индукции с накоплением экспрессии маркеров внеклеточного матрикса из коллагена I, V и VI типов происходит к 21-м суткам культивирования. При этом проведение индукции сфероидов способствует падению экспрессии выше указанных маркеров коллагена и ремоделированию тканевой ниши.

Практические рекомендации

1. Для обеспечения изоляции и экспансии мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба наиболее оптимальным является использование культуральной среды на основе DMEM/F12 (1:1) с добавлением 10% сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота. Предложенный протокол позволяет получать и поддерживать культуру ММСК с высокой однородностью в сочетании с сохранностью их фенотипических и функциональных характеристик.
2. Для создания сфероидов с нейропротекторными свойствами наиболее оптимальным является применение интактной культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба с посевной концентрацией 256 000 клеток/190 мкл. Данная технология позволяет получать трехмерные клеточные конструкции, стабильно секретирующие BDNF и NGF на протяжении как минимум 21 суток, и может рассматриваться как метод клеточной терапии в лечении глаукомной оптической нейропатии и других нейродегенеративных заболеваний.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Гаврилова Н.А., Сабурина И.Н., Тонаева Х.Д. Нейротрофические факторы и клеточная терапия в лечении глаукомной оптической нейропатии // *Офтальмохирургия*. – 2016. – № 1. – С. 78–84.
2. Хубецова М.Х., Борзенко С.А., Сабурина И.Н. Технология создания 3D-сфероидов клеточных культур мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба с индуцированными нейропротекторными свойствами // *Современные технологии в офтальмологии*. XI Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии». – 2016. – № 4 (12). – С. 248–251.
3. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Сабурина И.Н., Кошелева Н.В., Комах Ю.А., Зурина И.М., Островский Д.С., Тонаева Х.Д. Аллолимбальная трансплантация в лечении глаукомы // *VIII Всероссийский съезд трансплантологов*: Тезисы докладов. – 2016. – С. 189.
4. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Гаврилова Н.А., Сабурина И.Н., Комах Ю.А., Ланевская Н.И., Тонаева Х.Д., Островский Д.С., Зурина И.М. Изучение

секреции нейротрофических факторов 3D-культурой мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба глаза человека // *IX Российский общенациональный офтальмологический форум: Сб. научных трудов.* – 2016. – С. 366–370.

5. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Сабурина И.Н., Гаврилова Н.А., Комах Ю.А., Тонаева Х.Д., Островский Д.С., Ланевская Н.И., Скуратовская Л.Н., Репин В.С. Предоперационная подготовка клеточных трансплантатов лимба для лечения оптических нейропатий (экспериментальное исследование) // *Офтальмохирургия.* – 2017. – № 2. – С. 28–34.
6. Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Гаврилова Н.А., Комах Ю.А., Ланевская Н.И., Островский Д.С., Тонаева Х.Д. Клеточная нейропротекция как современный подход лечения оптических нейропатий // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2017. – № 14 (19). – С. 63–73.
7. M.K. Khubetsova, N.I. Lanevskaya, D.S. Ostrovsky, N.A. Gavrilova, Y.A. Komakh, K.D. Tonaeva, S.A. Borzenok. Secretion study of neurotrophic factors by 3D cell culture of multipotent mesenchymal stem cells of human eye // *XXIX Annual Meeting of the European Eye Bank Association.* – 2017. – P. 56.

Патент РФ

Патент № 2623646 от 28.06.2017 г. (51) МПК А61F 9/00. Способ лечения глаукомной оптической нейропатии посредством трансплантации 3D-клеточной культуры мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток лимба. Авторы: Борзенко С.А., Хубецова М.Х., Комах Ю.А., Островский Д.С., Тонаева Х.Д., Гаврилова Н.А., Ланевская Н.И. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Опубл. 28.06.2017. Бюл. № 19.

Список сокращений

ГКС	– ганглиозные клетки сетчатки
ММСК	– мультипотентные мезенхимные стволовые клетки
НТФ	– нейротрофические факторы
ЭТС	– эмбриональная телячья сыворотка
BDNF	– нейротрофический фактор головного мозга
DMEM	– среда Игла в модификации Дульбекко
EGF	– эпидермальный фактора роста
GFAP	– глиальный фибриллярный кислый белок
hbFGF	– основной фактор роста фибробластов
NGF	– фактор роста нервов
PBS	– фосфатно-солевой буфер
PDGF	– человеческий тромбоцитарный фактор роста

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

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ИМПЛАНТИРУЕМОГО ОСЕВОГО НАСОСА

Дмитриева О.Ю., Иткин Г.П.

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

В России болезни системы кровообращения ежегодно уносят жизни более миллиона людей, лидируя на протяжении последних двух десятилетий среди причин смерти.

Ситуация в детском здравоохранении по сердечно-сосудистым патологиям в течение последних двадцати лет характеризуются следующими тенденциями. Наряду со снижением смертности от всех причин у детей до 14 лет смертность от болезней системы кровообращения остается практически на прежнем уровне [Haines, 2009].

При этом все чаще наблюдается терминальная сердечная недостаточность (ТСН) с летальным исходом [Беленкова, 2011].

Согласно данным, опубликованным А. Christianson с соавт. [Christianson, 2006], ежегодно в 193 странах мира рождается порядка 8 миллионов детей с пороками сердца, требующих проведения реконструктивных операций. Только в Соединенных Штатах Америки порядка 40 тыс. хирургических операций проводится подобным пациентам в первые годы жизни [Ashbum, 2003].

Несмотря на то что в последние десятилетия современная клиническая детская кардиология поднялась на качественно иной уровень, существенного снижения смертности, особенно детей с ТСН, достигнуть не удалось, несмотря на современную технологию замены сердца донорским органом. К сожалению, трансплантация сердца (ТС), являющаяся «золотым стандартом» лечения ТСН как у взрослых больных, так и у детей, ограничена дефицитом донорских сердец.

По-прежнему актуальна проблема врожденных пороков сердца (ВПС) (например, болезнь Фонтена), негативная ее сторона заключается в том, что рост числа больных намного опережает рост хирургической активности, а ранняя дородовая диагностика не всегда является доступной. Бо-

лее 50% новорожденных с ВПС умирают в первый месяц жизни и 25% не доживают до года [Савельев, 2003].

К числу критических состояний у новорожденных относятся транспозиция крупных сосудов, общий артериальный ствол, тотальный аномальный дренаж легочных вен, большинство форм тетрады Фалло, двойного отхождения сосудов от правого желудочка, коарктации аорты. Но самыми неотложными наряду с транспозицией крупных сосудов являются синдром гипоплазии левого сердца, критический стеноз аорты, критический стеноз легочной артерии. Даже, казалось бы, относительно простые пороки, как дефект межжелудочковой перегородки, общий атриовентрикулярный канал, при определенном стечении обстоятельств также требуют коррекции в самом раннем возрасте.

Синдром гипоплазии левого сердца – это анатомическое понятие врожденного порока сердца с главным признаком в виде выраженной гипоплазии или отсутствия левого желудочка (Болезнь Фонтена) и гипоплазии восходящей аорты [Rychik, 2010; Khairy, 2008; Anderson, 2008; Feldt, 1996; Throckmorton, 2008; Morales, 2011]. В результате этого системное кровообращение зависит от проходимости открытого артериального протока и поступления крови из легочных и системных вен в правое предсердие и в правый желудочек. Без хирургической помощи этот порок является летальным, и в первую неделю жизни погибает 25% детей.

Несмотря на значительный опыт, накопленный клиниками США и Европы в лечении детей, летальность остается высокой – 27% госпитальная и 10% в отдаленные сроки [Throckmorton, 2008].

В последние десятилетия для лечения взрослых больных с ТСН в клинической практике стали успешно применяться методы механической поддержки кровообращения (МПК), которые несколько позже начали входить в педиатрическую практику [Brancaccio, 2012; Duncan, 1996; Reiss, 2006; Duncan, 1999; Ibrahim, 2000; Khan, 1996; Hetzer, 1992; Sidiropoulos, 1998; Duncan, 2006; Duncan, 2002; Deng, 2001; Loebe, 1997; Chen, 2012; Brancaccio, 2010; Karimova, 2011; Kirklin, 2008; Pennington, 1993].

Недавно проведенный ретроспективный анализ применения систем МПК у детей показал значительное снижение смертности пациентов (в 2 раза), находящихся в листе ожидания ТС [Zafar, 2015; Coskun, 2007; West, 2006; Morrow, 1997; Morrow, 2000; Nield, 2000; Mital, 2003; Feingold, 2007; Pollock-BarZiv, 2007; Chen, 1996; Allan, 2007; Towbin, 2006; Almond, 2009; Mah, 2009; Rosenthal, 2000].

На сегодняшний день в клинической практике применяют две системы МПК: это система экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) для кратковременной поддержки и система экстракорпоральных пульсирующих насосов Excor (Berlin Heart, США).

В последние годы в клинической практике применения МПК для взрослых пациентов получили наибольшее распространение насосы неп пульсирующего потока (ННП) (более 94%) [Kirklin, 2012; Haines, 2009].

Сложность создания подобных систем для маленьких пациентов объясняется прежде всего ограничениями, связанными с размещением этих насосов в грудной или абдоминальной области.

Необходимо также отметить увеличение случаев восстановления сократительной функции собственного миокарда на фоне работы системы МПК без необходимости выполнения второго этапа ТС [Moat, 1990; Betit, 2009; El-Banayusy, 2003; Mugford, 2008].

На основе разработанной системы вспомогательного кровообращения АВК-Н для взрослых пациентов, который с 2012 года находится на стадии успешной клинической апробации, началась разработка насоса для МПК у детей на основе малогабаритных насосов осевого типа.

Цель исследования

Разработать систему механической поддержки кровообращения сердца на базе имплантируемого осевого насоса для детей и провести исследование ее функциональных и медико-биологических характеристик.

Задачи исследования

1. На основе анализа существующих педиатрических систем МПК определить медико-технические требования к системе и разработать принципы построения и структуру проектируемого насоса.
2. Разработать 3-мерную математическую модель насоса, на основе которой определить параметры основных узлов осевого насоса, и изготовить экспериментальные образцы детского осевого насоса.
3. Разработать методики и провести стендовые исследования расходно-напорных, энергетических и гематологических характеристик педиатрического осевого насоса.
4. Разработать методику и провести стендовые исследования взаимодействия детского осевого насоса с левым желудочком сердца при обходе левого желудочка в условиях нормального функционирования миокарда левого желудочка сердца и сердечной недостаточности.
5. Разработать методику и провести исследования педиатрической системы механической поддержки кровообращения в экспериментах на животных.

Научная новизна

1. С помощью компьютерных технологий выбрана оптимальная конструкция имплантируемого осевого насоса, которая послужила основой для создания экспериментальных образцов насоса с перспективой их дальнейшей экспериментально-клинической апробации.
2. Впервые на специально разработанном гидродинамическом стенде сердечно-сосудистой системы проведены исследования взаимодействия осевого насоса с левым желудочком сердца для выбора оптимальных режимов работы насоса в условиях нормы и патологии левого желудочка сердца.
3. Установлено, что оригинальная конструкция детского насоса обеспечивает необходимые расходно-напорные характеристики и позволяет достичь высокого уровня полезной эффективности, сохраняя при этом минимальный допустимый уровень травмы форменных элементов крови.

Практическая значимость исследования

Разработана конструкторская документация и изготовлены образцы имплантируемого детского осевого насоса.

Разработан комплекс гидродинамических стендов для исследования расходно-напорных, энергетических и гематологических характеристик осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца у детей.

Положения, выносимые на защиту

1. Медико-технические требования, определившие структуру и рабочие параметры имплантируемого педиатрического осевого насоса: управляемый расход крови от 1 до 3 л/мин при перепаде давления 80 ± 5 мм рт. ст., масса насоса не более 100 г, диаметр наружного корпуса не более 25 мм, мощность тепловыделений не более 10 Вт, объем заполнения кровью не более 10 мл.
2. Оптимальные режимы работы насоса, исключаяющие режимы присасывания и закрытия аортального клапана (скорость вращения ротора от 13 000 до 17 000 об/мин, объемный расход от 1 до 3 л/мин, перепад давления от 75 до 85 мм рт. ст.).
3. Исследования разработанной конструкции детского насоса показали, что расходно-напорные, энергетические и гематологические характеристики насоса находятся в допустимых пределах (исследуемая рабочая точка находится в режиме 15 000 об/мин, расход 3 л/мин, перепад давления 80 мм рт. ст., при этом насос показал стабильную работу, допустимое энергопотребление – 6 Вт и отсутствие гемолиза).

4. Исследования педиатрического насоса в экспериментах на животных для оценки медико-биологических и функциональных характеристик показали высокую биосовместимость насоса (отсутствие тромбов и незначительный гемолиз).

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы были использованы методы математического моделирования, методы стендовых исследований, методы экспериментальных исследований на животных и методы статистической обработки полученных данных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 2 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, получен один патент РФ на полезную модель.

Материалы и методы

Данная работа связана с разработкой широкого комплекса методов исследования: метод математического моделирования, методы стендовых исследований, методы исследования насоса на животных и статистический метод обработки полученных данных.

Метод математического моделирования

Один из основных этапов проектирования детского насоса – это построение 3-мерной математической модели насоса с оптимизацией течения крови в полостях на основе сформулированных медико-технических требований и критериев качества насоса. На основе типовой схемы имплантируемого детского насоса разработана 3-мерная твердотельная математическая модель (ММ) осевого насоса и всех его конструктивных элементов с помощью специализированных программ построения 3-мерных твердотельных моделей и расчета динамики потока жидкостей.

Для сведения к минимуму боковых зазоров между рабочим колесом и стационарными направляющим и спрямляющим аппаратами насоса, к импеллеру добавлены обтекаемые конические поверхности. Угол конусности и оптимальная геометрия определяются исходя из условия минимума гидравлических потерь. Для эффективного использования дополнительных поверхностей на входной конической поверхности РК расположены лопажки. Кроме того, использование схемы детского насоса с конической втулкой ротора обеспечивает повышение напора и коэффициента полезного действия по сравнению с прямой цилиндрической втулкой.

Методы стендовых исследований

Стендовые исследования включают в себя исследования расходно-напорных, энергетических, гематологических характеристик, а также оценку взаимодействия работы детского осевого насоса и сердечно-сосудистой системы.

Методика снятия расходно-напорных и энергетических характеристик

Для оценки расходно-напорной характеристики (РНХ) экспериментального образца детского осевого насоса (ДОН) была разработана методика, разработан и изготовлен гидродинамический стенд (ГС) с измерительным комплексом (рис. 1).

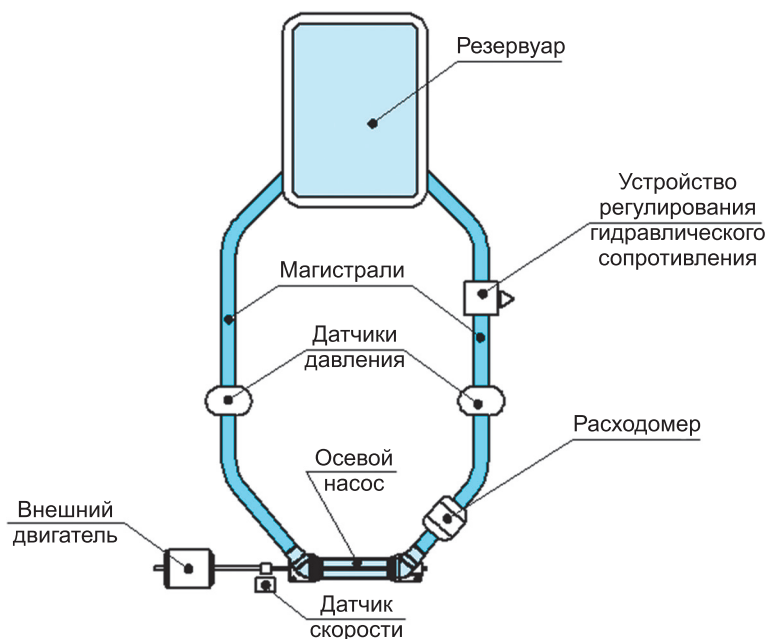


Рис. 1. Схема гидродинамического стенда для снятия расходно-напорных характеристик детского осевого насоса

Испытательный ГС представляет собой замкнутый контур. Состоит из мягкого резервуара объемом 400 мл, входной и выходной силиконовых магистралей переменного внутреннего диаметра, гидравлического сопротивления – регулируемого зажима для изменения сопротивления потока, двух датчиков неинвазивного давления и электромагнитного датчика объемного расхода. Осевой насос (ОН) подключался к контуру без систем канюль. При этом регистрировались значения технических,

гидродинамических и энергетических параметров: 1) входное давление (преднагрузка насоса, P_i); 2) выходное давление (постнагрузка насоса, P_o); 3) объемный расход жидкости; 4) значения потребляемых системой и двигателем токов и напряжений; 5) скорость вращения ротора насоса.

Рабочая жидкость из резервуара через входную магистраль попадает на импеллер, разгоняется вращающимися лопатками насоса и изгоняется через выходную магистраль обратно в резервуар. Герметичность резервуара обеспечивает возможность создания рабочего избыточного давления нагрузки. Изменение положения регулятора гидравлического сопротивления увеличивает или уменьшает периферическое сопротивление системы.

Преднагрузка насоса, или входное давление (P_i), постнагрузка, или выходное давление (P_o), были измерены с помощью датчиков Edwards (Edwards LifeSciences, Irvine, CA) и системы измерения давления АНГИОТОН («Биософт-М», Россия). Объемный расход (Q) был измерен с помощью ультразвукового расходомера и датчика расхода (Transonic, США). Полученные сигналы от данных расходомера и датчика давления были переданы на изготовленную по заказу систему Ритрах («Биософт-М», Россия).

Задача исследования состояла в определении зависимости между перепадом давления на входе и выходе и расходом насоса в зависимости от скорости вращения импеллера и периферического сопротивления системы.

После проведения калибровки всех датчиков устанавливали значения скорости вращения РК насоса от 13 000 до 17 000 об/мин с шагом 2000 об/мин при перепаде давления 20–140 мм рт. ст.

Методика оценки влияния работы детского осевого насоса на сердечно-сосудистую систему

Для исследования взаимодействия детского осевого насоса с левым желудочком сердца был изготовлен новый гидродинамический стенд для оценки расхода, преднагрузки и постнагрузки детского насоса при разных скоростях вращения ротора. Настоящий одноконтурный ГС включает в себя имитатор аорты, общего периферического сопротивления (ОПС), венозного резервуара и левого желудочка сердца (ЛЖС) с пневматическим приводом и системой датчиков давления и расхода. Принципиальная схема ГС представлена на рис. 2.

Большой круг кровообращения включает в себя аортальный и венозный резервуары и гидродинамическое сопротивление. Выход венозного резервуара подключен к входу ЛЖС, имитируя левое предсердие, а выход ЛЖС подключен к аортальному резервуару. Вход детского насоса под-

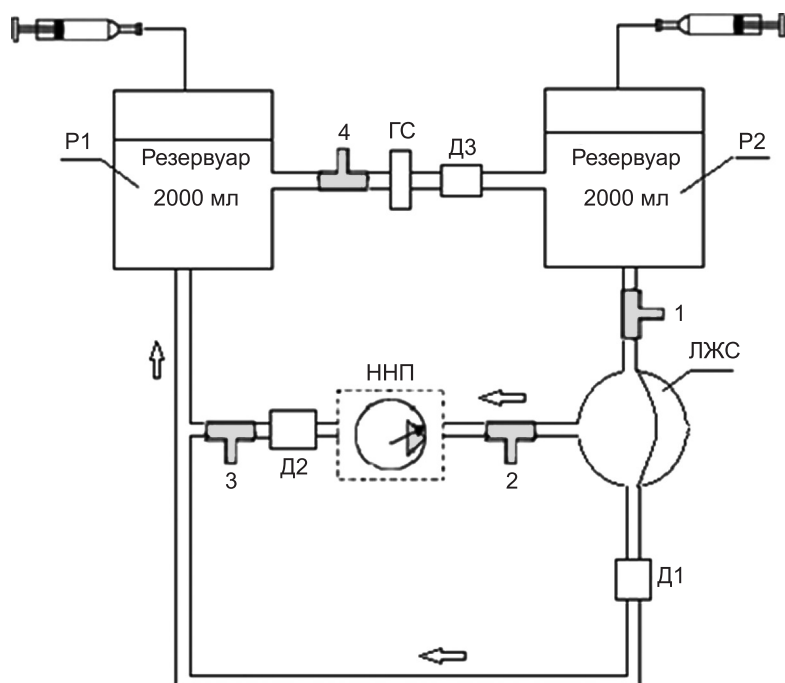


Рис. 2. Принципиальная схема гидродинамического стенда:

**P1 – артериальный резервуар; P2 – венозный резервуар;
Д1 – датчик расхода ЛЖС; Д2 – датчик расхода детского ОН;
Д3 – датчик расхода системы; 1 – датчик входного давления в ЛЖС;
2 – датчик входного давления в детский ОН; 3 – датчик выходного
давления из детского ОН; 4 – датчик давления в аортальном отделе
стенда**

ключен к ЛЖС через специальную канюлю, таким образом, имитируется подключение к верхушке ЛЖС. Выход ДОН подключен к аортальному резервуару. Все компоненты стенда соединены между собой с помощью поливинилхлоридных трубок с внутренним диаметром 10 мм. Артериальные и венозные резервуары представляют собой замкнутые гидравлические резервуары, заполненные жидкостью с воздушной подушкой, имитирующей эластичности данных емкостей, рассчитываемых по формулам, взятым из работы N. Westerhof с соавт. [Westerhof, 1971]. Полный объем каждого резервуара составляет 2000 мл.

Методика исследования гемолитических характеристик детского осевого насоса in vitro

На основании анализа литературных данных и с учетом особенностей условий работы детского насоса нами были разработаны и реализованы

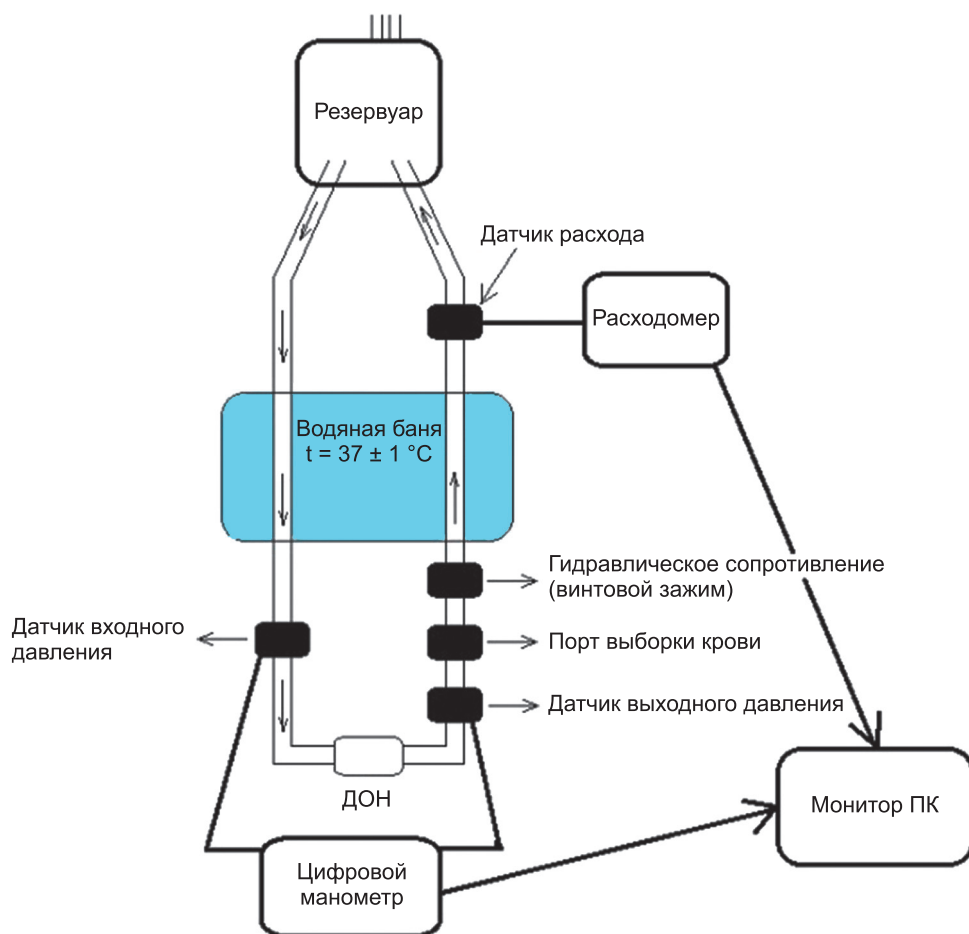


Рис. 3. Гидродинамический стенд для проведения гемолизных испытаний

методика и принципиальная схема гидродинамического стенда гемолизных испытаний (рис. 3).

Гидродинамический стенд представляет собой замкнутый контур, состоящий из резервуара, соединительных трубок, водяной бани, поддерживающей постоянную температуру рабочей жидкости (крови) $37 \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$, системы измерения давления и расхода жидкости, гидравлического сопротивления, который представлен в виде винтового зажима, катетера для забора проб крови и испытуемого насоса.

Порядок проведения гемолизных испытаний

1. Перед проведением испытаний водяную баню наполняют водой и включают термостат с установкой заданной температуры $37 \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

- По достижении данной температуры в водяную баню погружают контейнер от донора с кровью.
2. После сборки гидравлического контура его заполняют раствором NaCl, включают насос, который обеспечивает циркуляцию жидкости в контуре в течение 10–20 минут для промывки всех внутренних поверхностей стенда и насоса.
 3. К портам на выходе и входе насоса подключают датчики давления. Устанавливают ультразвуковой датчик потока на выходной магистрали насоса. Затем производят калибровку датчиков ультразвукового расходомера и датчиков давления.
 4. Перед заполнением контура кровью раствор NaCl полностью сливают. Далее через стерильный одноразовый резервуар для крови заполняют контур нагретой до 37 ± 1 °C свежей кровью объемом 450 ± 45 мл.
 5. В процессе заполнения кровью тщательно удаляют воздух из контура и насоса.
 6. Перед установкой рабочего режима насоса производят забор крови для анализа с помощью биохимического анализатора значений гемоглобина и гематокрита в контуре.
 7. За счет изменения скорости вращения насоса и регулировки гидравлического сопротивления (зажима) обеспечивают режим работы насоса: расход крови $3 \pm 0,5$ л/мин и перепад давлений на насосе 80 ± 5 мм рт. ст. Эксперименты проводят при температуре в контуре 37 ± 1 °C, которая достигается при помощи погружения части контура в водяную баню.
 8. После 5–7 минут от начала работы насоса берут первую пробу крови для получения исходного значения уровня свободного гемоглобина. Перед началом работы насоса берут образцы крови (объем пробы 1–2 мл) из мешка крови.
 9. Продолжительность испытания составляет 4 ч, при этом каждые полчаса берется проба крови из контура для определения динамики изменения уровня свободного гемоглобина в плазме. Этот рекомендуемый график отбора проб обеспечивает достаточное количество образцов для статистической оценки.
 10. В процессе испытаний заполняют протокол испытаний.
 11. Результаты испытаний представляют в виде графиков зависимости уровня свободного гемоглобина в плазме от времени работы испытуемого насоса. Рассчитаны по формулам значения нормализованного индекса гемолиза *NIH* и модифицированного индекса гемолиза *MIH* в соответствии с исходными параметрами донорской крови.
 12. Проводят статистическую обработку полученных данных.

Методика проведения хронических экспериментов на животном

За неделю и за сутки до проведения эксперимента проводили исследование основных биохимических и гематологических параметров животного.

В первой серии экспериментов было использовано экстракорпоральное подключение насоса. При этом длина соединительных магистралей составляла 30–40 см, а длина подкожных туннелей для их наружного вывода и фиксации – 10–15 см. На выходной магистрали длина сосудистого протеза диаметром 10–11 мм должна быть 40–60 мм.

На основе проведенных топографо-анатомических исследований на баране разработаны и изготовлены новые соединительные магистрали для возможных подключений детского осевого насоса. Определено, что диаметр сосудистого протеза должен быть 10–11 мм; длина выходной магистрали – 40 см, ее внутренний диаметр – 10 мм; размер угловой входной магистрали – 36 Fr с длиной 32 см и углом 135°.

С учетом специфики предстоящих экспериментов были проведены подготовительные технические работы: модернизирован манеж для постоперационного содержания экспериментального животного: поставлены две дополнительные стойки и сдвинута боковая стенка манежа с целью уменьшения общего рабочего пространства (по размеру барана 40–50 кг). Изготовлены специальные металлические контейнеры для сена и сыпучих кормов.

Методика статистической обработки данных

Данные исследования обрабатывали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 21-й версии. В исследованиях приведены средние арифметические величины показателей и стандартные отклонения среднего значения. Достоверность отличий оценивали критериями для непараметрических переменных – критерий Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных и Манна–Уитни для сравнения независимых переменных.

Разработка имплантируемого детского осевого насоса

Медико-технические требования к имплантируемому детскому осевому насосу

Основные медико-технические требования к имплантируемому ДОН:

1. Управляемый расход крови насоса от 1 до 3 л/мин при перепаде давления 80–100 мм рт. ст.
2. Габаритные размеры насоса:
 - диаметр наружного корпуса не более 25 мм;
 - общая длина (без канюль и коннекторов) не более 60 мм.

3. Масса насоса не более 100 г.
4. Мощность тепловыделений должна быть не более 10 Вт.
5. Максимальная температура наружных поверхностей макета, доступных для прикосновения, при температуре окружающей среды 25 °С – не более 40 °С.
6. Объем заполнения насоса жидкостью (кровью) не более 10 мл.

Критерии качества детского осевого насоса

1. Критерий допустимой массы и габаритов, который является одним из определяющих критериев для имплантируемых детских насосов.
2. Критерий надежности, который определяется временем безотказной работы, т. е. техническим ресурсом, сроком службы.
3. Критерий минимума гемолиза, который обеспечивается допустимыми значениями напряжения сдвига в жидкой среде, а также необходимыми скоростями потока, обеспечивающими минимальное время пребывания клеток крови в зонах повышенных сдвиговых напряжений.
4. Критерий минимума тромбоза, который обеспечивается отсутствием застойных зон и зон рециркуляции потока, образованных как элементами конструкции, так и завихрениями жидкой среды.

Основные этапы проектирования детского осевого насоса

1. Построение 3-мерной математической модели насоса с оптимизацией течения крови в его полостях на основе сформулированных медико-технических требований и критериев качества насоса.
2. Изготовление на основе данной модели основных пластиковых узлов насоса и проведение предварительных испытаний собранного насоса с внешним двигателем на гидродинамическом стенде для определения расходно-напорных, энергетических и гематологических характеристик.
3. Разработка конструкторской документации для изготовления экспериментального образца насоса и блока электронного управления.
4. Изготовление основных узлов насоса, статора и магнитов встроенного электродвигателя и сборка насоса.
5. Изготовление и отладка блока электронного управления.
6. Проведение испытаний насоса с блоком электронного управления на гидродинамическом стенде для оценки расходно-напорных, энергетических и гематологических характеристик.

Построение трехмерной математической модели детского осевого насоса

Для нахождения численного решения задачи ММ физических процессов в насосе дискретизируются по пространству и времени. Для дискретизации дифференциальных уравнений используется метод конечных объемов. При этом значения физических переменных рассчитываются и хранятся только в центрах расчетных ячеек, а на гранях этих ячеек рассматриваются потоки массы, импульса и энергии, необходимые для расчета этих значений. При этом пространственные производные аппроксимируются с помощью неявных разностных операторов второго порядка точности.

Чтобы выполнить дискретизацию по пространству, вся расчетная область течения была покрыта расчетной сеткой (РС). Нахождение «оптимальной» РС было проведено на геометрической модели течения внутри прямой трубки постоянного сечения с размерами, соответствующими масштабу исследуемой основной геометрии течения. Внутренний диаметр и длина трубки соответствуют диаметру входного отверстия и длине насоса соответственно (рис. 4).

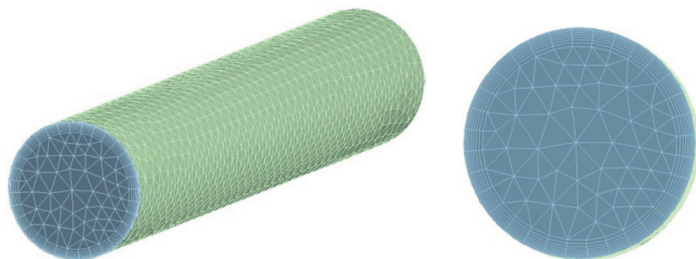


Рис. 4. Расчетная сетка оптимального размера

Проведенное ММ позволило определить оптимальные геометрические параметры рабочего колеса (РК) проектируемого детского осевого насоса. Углы входа лопатки составляют 5° на периферии и 20° у основания втулки. Оптимальный угол выхода лопатки равен 20° . Кроме этого, на основании выбора оптимальных участков профилей по картинам распределения гидродинамических параметров синтезирована полная геометрия профиля лопатки.

На основании проведенного поэлементного анализа в качестве опорной геометрии спрямителя потока (СП) выбрали минимальное количество коротких лопаток (три). Проектирование геометрии образующей лопатки СП построено на определении окружных и осевых составляющих скорости в плоскостях на выходе синтезированного РК для определения угла потока течения. Модель полного насосного агрегата состоит

из направителя потока (НП), рабочего колеса и спрямителя потока. НП представляет собой втулку-обтекатель, в которой расположены элементы опоры скольжения, и две расположенных под углом к продольной оси насоса лопатки пилона, предназначенные для задания направления потока течения на входе в РК.

Разработка и создание основных узлов насоса

На основании анализа всех результатов принято решение о проектировании и изготовлении натурного прототипа для проведения стендовых испытаний и снятия РНХ. На основе моделей РК, СП и НП были спроектированы все детали конструкции прототипа насоса. Компьютерная модель сборки прототипа показана на рис. 5.

По компьютерным моделям основных конструктивных элементов прототипа были изготовлены все детали. Изготовление деталей произведено одним из методов быстрого прототипирования [Gittard, 2010]. Собранный прототип показан на рис. 6.

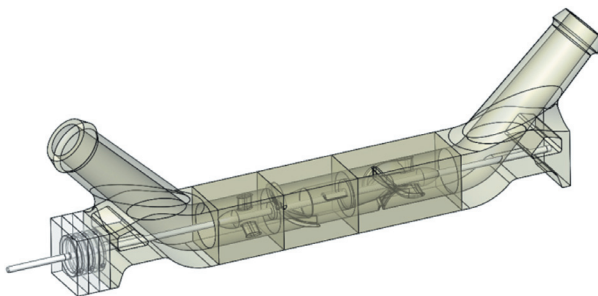


Рис. 5. Компьютерная модель сборки прототипа детского осевого насоса

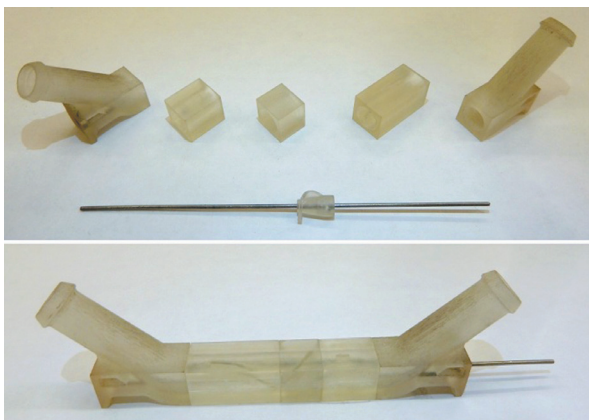


Рис. 6. Собранный пластиковый прототип детского осевого насоса

Согласно снятой РНХ, основные рабочие параметры детского осевого насоса полностью удовлетворяют исходным медико-техническим требованиям (МТТ). Напорные характеристики имеют монотонную зависимость от скорости и лежат в требуемом рабочем диапазоне. Результаты испытаний на гидродинамическом стенде показали возможность перейти к следующему этапу проектирования детского ОН – созданию экспериментального макета детского осевого насоса со встроенным электродвигателем постоянного тока.

Разработка эскизной конструкторской документации на макетный образец детского осевого насоса

В основу проектирования макетного образца были заложены следующие конструктивные требования:

- конструкция опытного образца осевого насоса должна быть максимально приближенной к окончательному виду изделия;
- вращающийся ротор должен быть закреплен в камневых или аналогичных опорах скольжения (подшипники скольжения);
- для макетного образца должен быть рассчитан и изготовлен бесконтактный электродвигатель постоянного тока;
- конструкция макетного образца должна быть спроектирована с учетом необходимости возможного быстрого доступа к любым элементам насоса;
- рабочие элементы насоса, а именно РК, НП и СП, должны быть съемными и заменяемыми для отработки различных вариантов точной геометрии;
- все основные рабочие элементы должны быть выполнены из сплава титана, медицинской стали; допускается использование других биосовместимых материалов.

Общий чертеж сборки экспериментального образца детского ОН со сферическими опорами скольжения показан на рис. 7.

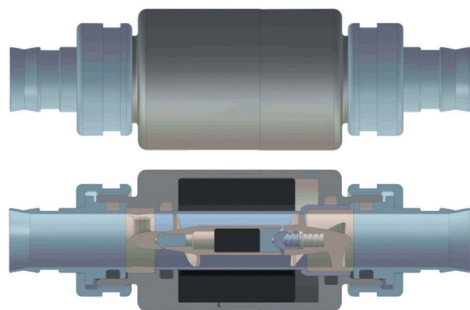


Рис. 7. Чертеж сборки экспериментального образца детского осевого насоса

Разработка технологии изготовления макетного образца детского осевого насоса

В основу разработки конструкторской документации (КД) на различные детали и узлы осевого насоса был положен анализ возможных технологических решений по изготовлению этих деталей и узлов, а также материаловедческий анализ примененных материалов с учетом специфики изделия (биосовместимость, большой ресурс, высокая надежность). Разработанная эскизная КД ориентируется в основном на классические технологии обработки металлов резанием с использованием высокоточного оборудования и средств измерения.

Ввиду сложности конструкции РК и СП было решено изготовить их на современных многокоординатных фрезерных станках с программным управлением. После фрезерования предполагается механическая полировка данных деталей. Узлы опоры насоса, ресурс работы которых определяет ресурс работы всего насоса, изготовлены из сплава комохром (Co-Mo-Cr). Основные узлы насоса спроектированы для изготовления из сплава титана BT-6 с высокой степенью обработки (10-й класс – механическая полировка). Опорные щиты с направляющим аппаратом изготовлены из комохрома – материала, имеющего высокий коэффициент теплопроводности для эффективного отвода тепла от узлов опоры и для снижения вероятности денатурации белка в данной области.

Перед сборкой насосов детали конструкции отмывали от технических загрязнений, продуктов резания, промышленных масел, охлаждающих суспензий и абразивных материалов.

Подготовка к отмывке деталей и узлов насосов проводилась в соответствии со следующим регламентом:

- для упорядочения процедуры отмывки детали, подлежащие отмывке, раскладывались по комплектам, по стадиям и степеням обработки;
- необработанные детали отделялись от чистых, уже отмытых деталей, и деталей, находящихся в процессе обработки.

В процессе отмывки деталей и элементов насосов велся журнал проведения операций. Проведены испытания на герметичность насосной камеры и всех присоединительных элементов.

Экспериментальный образец детского ОН показан на рис. 8.

Данный образец имеет внешний кожух, который увеличивает внешний диаметр насоса до 30 мм. Однако это позволяет производить на начальном этапе испытаний сборку/разборку насоса. В дальнейшем по мере отработки насос будет собираться на клеевом соединении корпуса, и внешний диаметр насоса будет соответствовать МТТ (т. е. 25 мм) (рис. 9).



**Рис. 8. Макет
экспериментального образца
детского насоса**

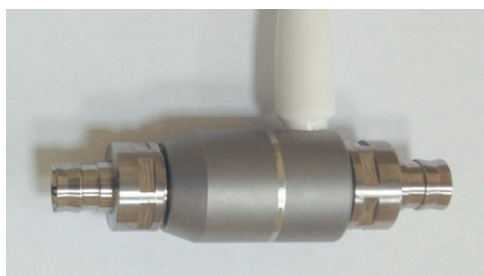


Рис. 9. Детский осевой насос

Исследования характеристик детского осевого насоса на гидродинамических стендах

Исследования расходно-напорных и энергетических характеристик макета детского осевого насоса

На рис. 10 изображены расходно-напорные характеристики детского осевого насоса, рассчитанные для значений скоростей рабочего колеса насоса 13 000, 15 000, 17 000 об/мин.

РНХ отражают зависимость создаваемого насосом перепада давления от производительности насоса в диапазоне заданных скоростей с шагом 2000 об/мин.

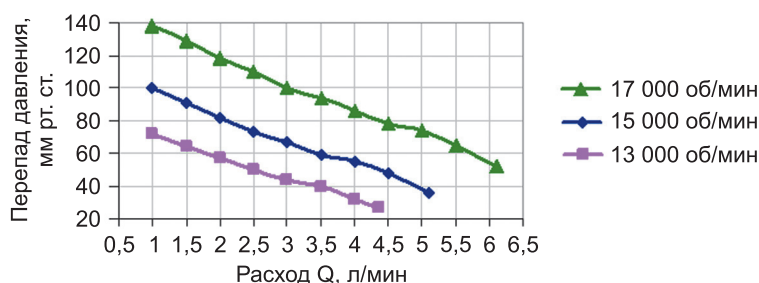


Рис. 10. Расходно-напорные характеристики детского осевого насоса

На рис. 11 показано семейство кривых, отражающих зависимость потребляемой электрической мощности от объемного расхода в диапазоне скоростей от 13 000 до 17 000 об/мин.

Полученные результаты РНХ показывают, что расход, развиваемый насосом при скорости вращения ротора от 13 000 до 17 000 об/мин, равен 1–3 л/мин при перепаде давления 80 мм рт. ст. При скоростях вращения ротора 13 000–17 000 об/мин потребляемая мощность на малых произво-

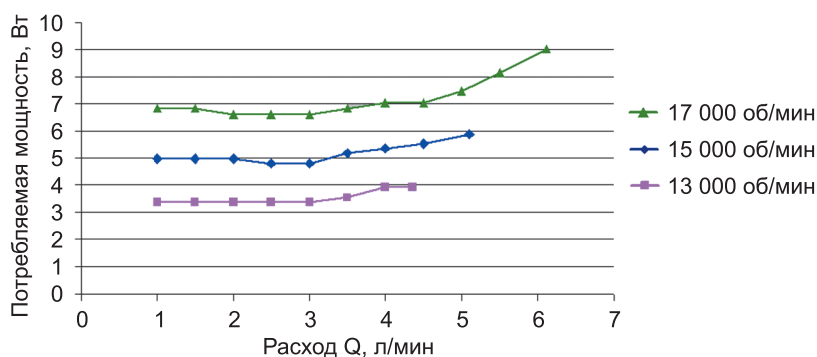


Рис. 11. Зависимость потребляемой мощности от расхода

дителях 3–4 л/мин достигает 4–6 Вт. Расчетная эффективность гидравлической системы в номинальных рабочих режимах была в пределах 30–40%, что является высокой для ОН.

Исследование чувствительности детского осевого насоса к преднагрузке (по закону Франка–Старлинга)

Реакция детского осевого насоса на преднагрузку/постнагрузку показана на графиках рис. 12, которые показывают не очень большие отличия

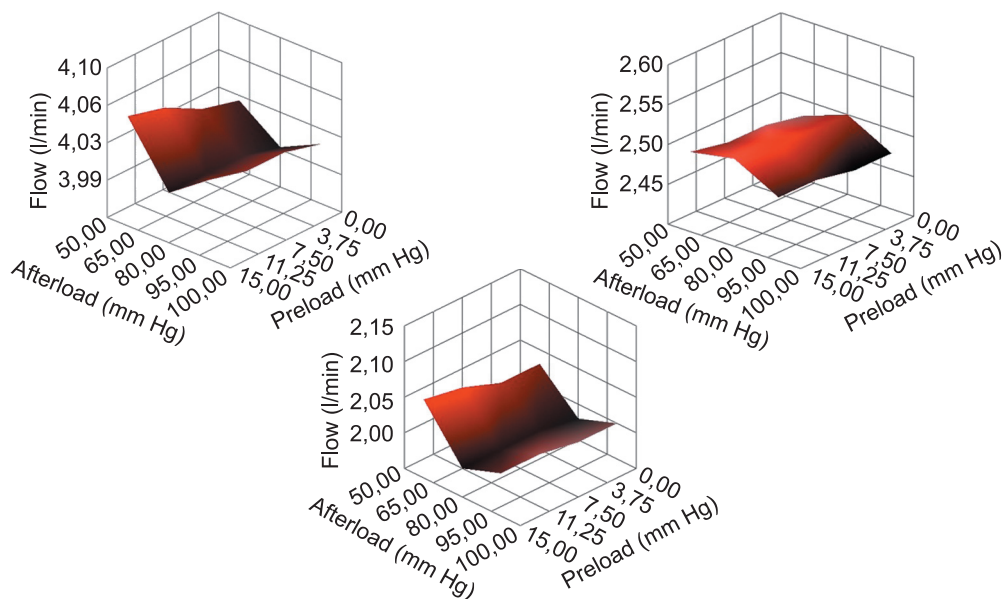


Рис. 12. Графики зависимостей преднагрузки на расход детского осевого насоса (flow – расход, preload – преднагрузка, afterload – постнагрузка)

от параметров естественного сердца. Чувствительность к преднагрузке была $0,3 \pm 0,056$ л/мин/мм рт. ст. – немного выше, чем у естественного.

Детский осевой насос показывает повышенную чувствительность к преднагрузке в области низких постнагрузок, что, как правило, соответствует состоянию пациентов, нуждающихся в лечении левожелудочковой недостаточности.

Основной вывод этого исследования состоит в том, что реакция насоса на изменение преднагрузок не сильно отличается от реакции естественного сердца, и ДОН можно рассматривать с точки зрения чувствительности к потоку как физиологический насос.

Исследование взаимодействия детского осевого насоса с левым желудочком сердца при обходе левого желудочка

Цель данного исследования – создание нового гидродинамического стенда большого круга кровообращения для исследования процессов взаимодействия левого желудочка сердца с насосами непульсирующего потока, в частности с детским осевым насосом.

Исследования влияния ДОН на сердечно-сосудистую систему (ССС) проводились при моделировании условий нормы и патологии ЛЖС (в диапазоне расхода от 2,4 до 1,5 л/мин). При этом с помощью изменения режимов ДОН воспроизводили 30 и 75% обхода левого желудочка (ОЛЖ). Исходные данные работы ЛЖС регистрировались при отключении насоса за счет наложения зажимов на входную и выходную магистрали насоса до и после каждого тестового режима в норме и СН.

Моделирование естественной гемодинамики в условиях нормы и сердечной недостаточности (СН) осуществлялось за счет изменения величины пневмодавления $P_{\text{сис}}$, ЧСС, ОПС и эластичности артериального резервуара.

При включении насоса и увеличении скорости вращения ротора до 14 000 об/мин (30% ОЛЖ) среднее значение артериального давления (АД) увеличилось от 65 до 82 мм рт. ст., давление в левом предсердии (ЛП) снизилось с 18 до 15 мм рт. ст., и общий расход соответственно увеличился от 2,0 до 2,9 л/мин.

При включении насоса и увеличении скорости вращения ротора до 16 000 об/мин (75% ОЛЖ) среднее значение АД увеличилось от 65 до 105 мм рт. ст., давление в ЛП снизилось с 18 до 7 мм рт. ст. и общий расход соответственно увеличился от 2,0 до 3,3 л/мин.

Таким образом, основные показатели системной гемодинамики при моделировании СН и подключении ДОН возвращались к норме.

Созданный одноконтурный ГС с имитатором ЛЖС позволяет моделировать большой круг кровообращения. При этом полученные кривые

аортального давления и сердечного выброса соответствуют физиологическим параметрам в условиях нормы и сердечной недостаточности.

Это прежде всего связано с выбором элементов стенда, а именно имитатора аорты и венозного резервуара. Не менее важно было правильно выбрать имитатор ЛЖС. Особенностью выбранного искусственного желудочка сердца (ИЖС) было наличие в нем клапанов с минимальной регургитацией. Подключение для обхода ЛЖС ДОН в условиях моделирования СН позволило нормализовать системную гемодинамику. Кроме того, были определены условия работы ДОН, вызывающие закрытие аортального клапана и развитие режима присасывания, что важно для оптимизации работы насоса в клинических условиях.

Исследование гемолитических характеристик детского осевого насоса

Для универсальной оценки гемолиза и объективного сравнения характеристик устройств было предложено использовать стандартизированные индексы гемолиза.

В частности, наиболее широко используемым для оценки насосов для крови является нормализованный гемолитический индекс (НИ), который отражает количество свободного гемоглобина плазмы, освобождающегося при прохождении определенного объема крови через экстракорпоральный контур [Tamari, 1993; Shimon, 1995; Mueller, 1993]:

$$NIH \text{ g/100 l} = \Delta free \text{ Hb} \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{100}{Q \times T},$$

где $\Delta free \text{ Hb}$ – увеличение свободного гемоглобина плазмы (г/л) в течение интервала времени выборки; V – объем контура (л); Q – расход крови (л/мин); Ht – гематокрит (%); T – время работы насоса (мин).

Для более объективной оценки гемолизных характеристик насосов используются также модифицированный индекс гемолиза (МИН) [Steines, 1999], поскольку он учитывает содержание гемоглобина в клетках крови:

$$MIN = \Delta free \text{ Hb} \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{10^6}{Q \times T \times Hb},$$

где Hb – общий гемоглобин в начальный момент времени (мг/л); $\Delta free \text{ Hb}$ – увеличение свободного гемоглобина плазмы (г/л) в течение интервала времени выборки; V – объем контура (л); Q – расход крови (л/мин); Ht – гематокрит (%); T – время работы насоса (мин).

В процессе выполнения работы:

- был проведен аналитический обзор, посвященный механической травме форменных элементов крови (гемолиза) и методам оценки гемолиза;

- разработана методика гемолизных испытаний;
- проведены гемолизные испытания детского осевого насоса на специализированном стенде ($n = 6$);
- получены расчетные значения индексов гемолиза.

Детский осевой насос показал удовлетворительные результаты гемолизных испытаний. При расходе $3,0 \pm 0,5$ л/мин и перепаде давления 80 мм рт. ст. значение свободного гемоглобина в плазме крови составило $0,1\text{--}0,2$ г/л по прошествии 3 часов от начала эксперимента. Было проведено 6 испытаний насоса. Рассчитанные значения индексов гемолиза: $NIH = 0,005738$; $MIN = 0,573773$.

Исследования детского осевого насоса в экспериментах на животных

Одним из условий проведения экспериментальных исследований разрабатываемых насосов вспомогательного кровообращения является соответствие анатомо-морфологических и функциональных характеристик животного основным показателям и характеристикам пациентов – взрослых и детей.

В мировой практике для оценки анатомо-морфологических и функциональных характеристик детских насосов используются овцы и козы.

Поэтому для сравнительной оценки разрабатываемого детского насоса с аналогичными разработками в других научных центрах в качестве подопытного животного были выбраны овцы весом 35–50 кг возрастом 12–18 месяцев.

На первом этапе экспериментальных исследований для оценки размещения детского осевого насоса были проведены топографо-анатомические исследования внутригрудного пространства в остром эксперименте на баране.

Премедикация проводилась в виварии внутримышечным введением атропина и димедрола в пропорции 1:1 по 1,0 мл на 100 кг веса.

Затем животное переводили в операционный блок (предоперационную), внутримышечно вводили ксилазин $0,25\text{--}0,35$ мл на 10 кг веса, тщательно удаляли со стороны операционного поля с левого бока барана шерсть (для последующей левосторонней торакотомии) и через 15–20 мин производили интубацию животного с помощью интубационной трубки диаметром 9 мм. Для ингаляционного наркоза использовали изофлюран. Мышечную релаксацию обеспечивали введением расчетных доз тракриума.

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата Fabius Plus (Draeger, ФРГ) с положительным давлением на вдохе (16–20 см вод. ст.) и на выдохе (3–5 см вод. ст.) при дыхательном объеме 350–450 мл и минутной вентиляции 12–18 ды-

ханий в минуту. Адекватность искусственного дыхания контролировали на основании исследования газового состава крови с помощью аппарата OPTI SSA-TS (OptiMedical, США).

Проведение эксперимента на животном

В первой серии экспериментов насос устанавливали паракорпорально. После фиксации на операционном столе овцы в положении на правом боку выполняли левостороннюю торакотомия в 4-м межреберном промежутке с поднадкостничной резекцией 5-го ребра. Затем вскрывали перикард для доступа к верхушке левого желудочка, а также вскрывали плевру над грудным отделом аорты. Имплантацию насоса проводили на работающем сердце. Установка детского насоса показана на рис. 13.



Рис. 13. Установка детского осевого насоса

Работа насоса начинается в условиях открытой грудной клетки с визуальной оценкой сердца и параметров гемодинамики. Как следует из предварительных стендовых исследований, насос запускали со скоростью вращения 10 000 об/мин, учитывая уровень центрального венозного давления (ЦВД) и давления в ЛП, и затем постепенно повышали скорость вращения импеллера до величины, при которой обеспечивался поток крови через насос 2–3 л/мин.

После стабилизации работы насоса и выхода на адекватные уровни ЦВД и давления в ЛП необходимо провести окончательный гемостаз, и затем послойно ушивали грудную клетку овцы с введением плеврального дренажа, кисетным швом обшивали выходы магистралей из-под кожи. Насос тщательно закрепляли на левом боку овцы, затем переворачивали ее на живот и после коррекции работы насоса перевозили животное на специальной каталке в постоперационную в специальную клетку.

На рис. 14 показано животное (баран) из первой серии хронических экспериментов *in vivo* на 11-е постоперационные сутки.



Рис. 14. Животное (баран) на 11-е постоперационные сутки

Первая серия хронических экспериментов на животных показала, что детский осевой насос работает без сбоев, гемодинамические параметры в норме, уровень травмы крови в первые 5 часов составил 0,0. После завершения экспериментов была проведена разборка насоса, тромбы не обнаружены, что дает основу для проведения более длительных последующих серий экспериментов.

Заключение

Проведенная работа направлена на решение актуальной задачи современной медицины – создания вспомогательных насосов для длительного живления в организм ребенка для частичной и полной замены функции пораженного миокарда.

В мировой практике на первой стадии развития проблемы разрабатывались и использовались пульсирующие вспомогательные насосы, которые на сегодняшний день практически полностью заменили насосы, генерирующие неппульсирующий поток, что связано с их преимуществом по массогабаритным, энергетическим характеристикам, высокой надежностью и ресурсом.

Само по себе небольшое разнообразие конструкций и малое количество зарубежных научных центров, занимающихся этой проблемой, показывает, что до настоящего времени нет сложившихся представлений о некотором прообразе идеального имплантируемого педиатрического осевого насоса.

Объектом исследования являются имплантируемые осевые насосы – одно из главных направлений в развитии имплантируемых педиатрических систем.

На основании проведенного анализа патентно-информационных источников по использованию осевых насосов для крови сформулированы общие принципы подхода к разработке имплантируемого детского осевого насоса, разработаны медико-технические требования, предъявляемые к данному насосу.

Основная оригинальная идея детского осевого насоса основана не на масштабировании размеров ранее разработанного насоса для взрослых пациентов, поскольку при уменьшении размеров проточной части насоса значительно возрастают гидравлические потери. Поэтому была принята схема рабочего колеса насоса в виде одной лопасти. Однако снижение гидродинамических потерь значительно усложнило условия балансировки рабочего колеса и потребовало значительно изменить конструкцию насоса с введением механизма разбалансировки рабочего колеса и выбора оптимального зазора между рабочим колесом и статором насоса. Практическим результатом данной конструкции явилась стабилизация вращения рабочего колеса и значительное снижение гемолиза, определяемого *in vitro*.

Подходом к разработке детского осевого насоса было использование средств математического моделирования для оптимизации локальных скоростей потока внутри насосов и построение 3-мерной компьютерной модели насоса с последующим использованием метода лазерной сварки для изготовления деталей насоса. Выбранный путь определял наиболее эффективный и быстрый способ реализации основных идей от математической модели к конкретному макетному образцу.

Также разработаны методы получения расходно-напорных и энергетических характеристик насоса и оценки травмы форменных элементов крови и вероятности тромбообразования.

До проведения экспериментов на животных важным этапом работы явилось проведение оценки взаимодействия насоса и сердца *in vitro*. Для этого был сконструирован специальный гидродинамический стенд с имитатором левого желудочка сердца. На стенде воспроизводились условия работы желудочка в норме и при сердечной недостаточности, а также параллельная работа левого желудочка сердца и неппульсирующего насоса. Определена область оптимальной работы насоса в этих условиях и найдены пограничные режимы работы насоса: режимы минимальной и максимальной производительности. Полученная информация чрезвычайно важна для синтеза алгоритмов управления насосом и позволила приступить к апробации насоса на животном.

В эксперименте на баране была показана работоспособность насоса с импеллером, имплантированного в организм животного. Основные показатели центральной гемодинамики, кислотно-щелочного равновесия находились в норме в течение всего эксперимента (12 суток). Гемолиз также был в пределах нормы, тромбы отсутствовали в полостях насоса, что свидетельствовало об отсутствии зон стагнации и рециркуляции потока. В дальнейшем при решении технологических проблем создания опытных образцов насоса, связанных с выбором конструкционного материала, его обработкой, технологии сборки насоса, а также решения проблем надежности, полагаем, что следует также решить вопросы с созданием автономного блока управления и питания насоса. В свете последнего вопроса предстоит также модифицировать и испытать в эксперименте на животных систему чрескожной передачи энергии.

Дальнейшая работа связана также с разработкой медико-технических требований на опытные образцы насоса, оптимизацией конструкций насоса в плане повышения полезной эффективности и подготовкой к доклиническим испытаниям.

Выводы

1. Разработаны медико-технические требования к имплантируемому детскому осевому насосу: при скорости вращения ротора 15 000 об/мин расход жидкости составил 3 л/мин при перепаде давления 80 мм рт. ст. и энергопотреблении 6 Вт, масса детского осевого насоса 80 г, внешний диаметр 25 мм.
2. Разработана конструкторская документация и изготовлены экспериментальные образцы детского осевого насоса.
3. На основании проведенных стендовых исследований установлено, что разработанная конструкция детского насоса обеспечивает расход 3–3,5 л/мин при противодавлении 80 ± 5 мм рт. ст. и потреблении энергии 6 Вт, при этом коэффициент полезного действия систем находится в пределах 30–40%. Гемолитические исследования показали, что гемолитические характеристики насоса находятся в допустимых пределах ($MIN = 0,573773$, $NIH = 0,005738$).
4. Исследование взаимодействия детского насоса с имитатором системы кровообращения в условиях моделирования нормального функционирования миокарда левого желудочка сердца и патологии (сердечная недостаточность) позволило определить оптимальные режимы насоса для исключения режимов присасывания и закрытия аортального клапана: скорость вращения ротора от 13 000 до 17 000 об/мин, перепад давления 75–85 мм рт. ст., расход жидкости 1–3 л/мин).

5. Разработана методика экспериментальной оценки работы детского насоса на животных и проведена серия экспериментов на баранах, которая показала высокую биосовместимость насоса (отсутствие гемолиза и тромбообразования в полостях насоса).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Дмитриева О.Ю., Кульберг Н.С., Яковлева Т.В. Двухпараметрический метод максимума правдоподобия расчета сигнала и шума в условиях Райсовского распределения: компьютерное моделирование // *XXI конференция «Математика. Компьютер. Образование»*, 3–8 февраля. – 2014. – С. 132.
2. Кудинов В.Л., Бучнев А.С., Дмитриева О.Ю. и др. Сравнительная оценка чувствительности расхода крови к входному давлению осевых насосов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – С. 236.
3. Иткин Г.П., Дробышев А.А., Дмитриева О.Ю., и др. Исследования взаимодействия левого желудочка сердца с насосами непulsирующего потока на гидродинамическом стенде в условиях нормы и патологии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – № 17 (3). – С. 43–49.
4. Дмитриева О.Ю., Сысоев А.А., Иткин Г.П. Моделирование гемодинамических параметров сердечно-сосудистой системы // *XXII конференция «Математика. Компьютер. Образование»*, 26–31 января. – 2015.
5. Дмитриева О.Ю., Кульберг Н.С., Яковлева Т.В. Взаимосвязь статистических моделей Гаусса, Рэлея и Райса: теоретические аспекты // *XXII конференция «Математика. Компьютер. Образование»*, 26–31 января. – 2015.
6. Дмитриева О.Ю., Кульберг Н.С., Яковлева Т.В. Практическая применимость статистических моделей Гаусса, Рэлея и Райса // *XXII конференция «Математика. Компьютер. Образование»*, 26–31 января. – 2015.
7. Бучнев А.С., Дробышев А.А., Дмитриева О.Ю. и др. Гидродинамический стенд для насосов непulsирующего потока // *XIX Ежегодная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых*, 18–20 мая. – 2015.
8. Сысоев А.А., Дробышев А.А., Дмитриева О.Ю. и др. Этапы разработки детского осевого насоса // *XIX Ежегодная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых*, 18–20 мая. – 2015.
9. Дмитриева О.Ю., Сысоев А.А., Бурцев В.И., и др. Методика бивентрикулярного обхода сердца с помощью осевых насосов // *XIX Ежегодная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых*, 18–20 мая. – 2015.
10. Itkin G., Sysoev A., Dmitrieva O. et al. Progress and in vitro experience of our implantable pediatric pump // *The International Journal of Artificial Organs*, XLIII Congress of the European Society for Artificial Organs, 14–17 September. – 2016.

11. *Дмитриева О.Ю., Бучнев А.С., Дробышев А.А., и др.* Гемолизные исследования имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца у детей // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2017. – № 19 (1). – С. 22–27.

Патент

Патент на полезную модель № 167339. Российская Федерация. А. М. МПК51 А61М 1/10. Пневматический привод искусственного желудочка сердца. Сумин А.В., Иткин Г.П., Дмитриева О.Ю., Дробышев А.А. Заявитель и патентообладатель Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Оpubл. 10.01.2017. Бюл. № 1.

Список сокращений

АД	–	артериальное давление
ВПС	–	врожденный порок сердца
ГС	–	гидродинамический стенд
ДОН	–	детский осевой насос
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
КД	–	конструкторская документация
ЛЖС	–	левый желудочек сердца
ЛП	–	левое предсердие
МПК	–	механическая поддержка кровообращения
ММ	–	математическая модель
МТТ	–	медико-технические требования
ННП	–	насосы непульсирующего потока
НП	–	направитель потока
ОЛЖ	–	обход левого желудочка
ОН	–	осевой насос
ОПС	–	общее периферическое сопротивление
РК	–	рабочее колесо
РС	–	расчетная сетка
РНХ	–	расходно-напорная характеристика
СН	–	сердечная недостаточность
СП	–	спрямитель потока
ССС	–	сердечно-сосудистая система
ТСН	–	терминальная сердечная недостаточность
ТС	–	трансплантация сердца
ЦВД	–	центральное венозное давление
ЭКМО	–	экстракорпоральная мембранная оксигенация

**Х. СТАТЬИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ
АВТОРОВ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ
В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ
В 2017 г.**

СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ В 2017 ГОДУ

1. Agapova, O.I. Silk Fibroin and Spidroin Bioengineering Constructions for Regenerative Medicine and Tissue Engineering / O.I. Agapova // CTM. – 2017. – Vol. 9. – № 2. – P. 190–204.
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. – 2017. – 250 (1). – P. 77–87. DOI: 10.1007/s00232-016-9938-6.
3. Bagratashvili, V.N. Supercritical fluid fabrication of components for a sustained-release injectable risperidone dose form / V.N. Bagratashvili, S.E. Bogorodskii, A.M. Egorov, L.I. Krotova, V.K. Popov, V.I. Sevast'yanov // Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2016. – Vol. 10. – Iss. 7. – P. 1123–1130. DOI: 10.1134/S1990793116070022. (First Online: 11 February 2017).
4. 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. – 2017. – 21. – P. 393–408.
5. Bilan, R.S. Engineering of Optically Encoded Microbeads with FRET-Free Spatially Separated Quantum-Dot Layers for Multiplexed Assays / R.S. Bilan, V.A. Krivenkov, M.A. Berestovoy, A.E. Efimov, I.I. Agapov, P.S. Samokhvalov, I. Nabiev, A. Sukhanova // ChemPhysChem. – 2017. – № 18. – P. 1–11. DOI: 10.1002/cphc.201601274.
6. Efimov, A.E. A novel design of a scanning probe microscope integrated with an ultramicrotome for serial block-face nanotomography / A.E. Efimov, I.I. Agapov, O.I. Agapova, V.A. Oleinikov, A.V. Mezin, M. Molinari, I. Nabiev, K.E. Mochalov // Review of Scientific Instruments. – 2017. – Vol. 88. – Iss. 2: 023701. DOI: 10.1063/1.4975202.
7. Efimov, A.E. Cryo scanning probe nanotomography study of the structure of alginate microcarriers / A.E. Efimov, O.I. Agapova, L.A. Safonova, M.M. Bobrova, A.D. Volkov, L. Khamkhash, I.I. Agapov // RSC Advances. – 2017. – № 7. – P. 8808–8815. DOI: 10.1039/C6RA26516B.
8. Kassebaum, N. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015 Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study / N. Kassebaum, H. Kyu, ... B. Bikbov et al. // JAMA Pediatrics. – 2017. – P. E.1–E.20. DOI: 0.1001/jamapediatrics.2017.0250.

9. Kotliarova, M.S. Bioresorbable scaffolds based on fibroin for bone tissue regeneration / M.S. Kotliarova, A.Yu. Arkhipova, A.M. Moysenovich, D.A. Kulikov, A.V. Kulikov, A.S. Kon'kov, M.A. Bobrov, I.I. Agapov, M.M. Moisenovich, A.V. Molochkov, A.V. Goncharenko, K.V. Shaitan / *Vestnik Moskovskogo Universiteta, Seriya 16: Biologiya*. – 2017. – Vol. 72. – № 4. – P. 222–228.
10. Mironov, A.V. 3D printing of PLGA scaffolds for tissue engineering / A.V. Mironov, A.M. Grigoryev, L.I. Krotova, N.N. Skaletsky, V.K. Popov, V.I. Sevastianov // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2017. – Vol. 105. – Iss. 1. – P. 104–109. DOI: 10.1002/jbm.a.35871.
11. Mochalov, K.E. An instrumental approach to combining confocal microspectroscopy and 3D scanning probe nanotomography / K.E. Mochalov, A.A. Chistyakov, D.O. Solovyeva, A.V. Mezin, V.A. Oleinikov, I.S. Vaskan, M. Molinari, I.I. Agapov, I. Nabiev, A.E. Efimov // *Ultramicroscopy*. – 2017. – № 182. – P. 118–123.
12. Sevastianov, V.I. Formation of Tissue – Engineered Construct of Human Cartilage Tissue in a Flow – Through Bioreactor / V.I. Sevastianov, Ju.B. Basok, A.M. Grigorev, L.A. Kirsanova, V.N. Vasilets // *Cell Technologies in Biology and Medicine*. – 2017. – № 3. – P. 269–270.
13. Shindyapina, A.V. The antioxidant cofactor alpha-lipoic acid may control endogenous formaldehyde metabolism in mammals / A.V. Shindyapina, T.V. Komarova, E.V. Sheshukova, N.M. Ershova, V.N. Tashlitsky, A.V. Kurkin, I.R. Yusupov, G.V. Mkrtchyan, M.Y. Shagidulin, Y.L. Dorokhov // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. DOI: 10.3389/fnins.2017.00651.
14. Thomas, B. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR / B. Thomas, B.T. Bikbov, T. Vos // *Clinical Epidemiology*. – 2017. DOI: 10.1681/ASN.2016050562.

Трансплантология: итоги и перспективы

Том IX

2017 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 16.07.18. Формат бумаги 70×100 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. листов 24,5. Тираж 1000 экз.

Заказ № ОП-

Отпечатано в ООО «Тверской Печатный Двор».
170100, г. Тверь, ул. Московская, д. 82