

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 XIV

2022 год

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

Москва
2023

УДК 616-089.819.843
ББК 52.5
T65

T65 **Трансплантология: итоги и перспективы. Том XIV. 2022 год /**
Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»,
2023. – 284 с.: ил.

ISBN 978-5-6049358-9-7

Рецензенты

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

Гранов Дмитрий Анатольевич – академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУ
«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова» Минздрава России

В том XIV издания «Трансплантология: итоги и перспективы» включена информация об основных событиях и достижениях в клинической трансплантологии в 2022 году, обозначены горизонты развития этой мультидисциплинарной отрасли на стыке разных направлений медицины. В книге собраны данные исследований, клинических разработок в области трансплантологии, биоискусственных систем и регенеративной медицины, а также вспомогательного кровообращения и перфузионных технологий. В сборнике можно найти материалы прошедшего XI Всероссийского съезда трансплантологов, диссертационных работ по специальности «трансплантология и искусственные органы», перечень вышедших в 2022 году публикаций российских авторов в зарубежных журналах.

ББК 52.5

Техническая редакция
Н.Ш. Бегмурдова, О.Н. Щетинина

ISBN 978-5-6049358-9-7

© С.В. Готье, 2023
© Макет ООО «Издательство «Триада», 2023

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
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет),
главный специалист трансплантолог Минздрава России,
председатель Общероссийской общественной
организации трансплантологов «Российское трансплантологическое
общество»*

Авторы

Великий Дмитрий Алексеевич

Доктор медицинских наук, заведующий отделом подготовки кадров, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Воронов Денис Викторович

Кандидат медицинских наук, врач-хирург выездной бригады по забору донорских органов Московского городского координационного центра органного донорства в ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Гичкун Ольга Евгеньевна

Кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

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 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Зубенко Степан Игоревич

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

Космачева Елена Дмитриевна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России

Кузнецова Евгения Геннадьевна

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Лепшокова Марина Халисовна

Кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края

Минина Марина Геннадьевна

Доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая Московским городским координационным центром органного донорства в ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Полторак Александр Евгеньевич

Кандидат медицинских наук, врач-хирург ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»

Савочкина Альбина Юрьевна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России

Стаханова Екатерина Анатольевна

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

Сунгатулина Адэля Анверовна

Кандидат биологических наук, заместитель директора по идеологической работе и формированию общественного мнения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Трушкин Руслан Николаевич

Доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ города Москвы «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»

Хомяков Сергей Михайлович

Кандидат медицинских наук, заместитель директора – руководитель Центра организационно-методического руководства учреждениями по профилям трансплантации органов и (или) тканей ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Цирульников Ольга Мартеновна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Шагидулин Мурат Юнусович

*Доктор медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной трансплантологии и искусственных органов
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России,
профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет)*

Шевченко Алексей Олегович

*Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий Центром персонифицированных трансляционных
технологий лечения критических состояний
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России,
заведующий кафедрой кардиологии
ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России*

Шевченко Ольга Павловна

*Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора
по научной работе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»
Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии
и искусственных органов Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)*

Щеглов Николай Евгеньевич

*Кандидат медицинских наук, врач-уролог урологического отделения
ГБУЗ города Москвы «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения
города Москвы»*

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	10
I. XI ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ (С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ) <i>Цирульникова О.М., Стаханова Е.А., Шевченко О.П., Сунгатулина А.А.</i>	13
II. ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2022 ГОДУ (XV СООБЩЕНИЕ РЕГИСТРА РОССИЙСКОГО ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА) <i>Готье С.В., Хомяков С.М.</i>	25
III. ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ	61
15 лет успешной работы кафедры трансплантологии и искусственных органов Сеченовского университета <i>Готье С.В., Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Шагидулин М.Ю., Гичкун О.Е.</i>	62
Реализация дополнительных профессиональных программ в области трансплантологии на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России для проведения периодической аккредитации педагогических работников <i>Великий Д.А.</i>	65
IV. ПЛАНИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРТИЗА НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАТИЗАЦИИ И ЦИФРОВИЗАЦИИ УЧЕТА НИИ <i>Стаханова Е.А., Шевченко О.П.</i>	69
V. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМ. АК. В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ	73

VI. ПЕРЕЧЕНЬ ДЕЙСТВУЮЩИХ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности «трансплантология и искусственные органы» с указанием диссертационных работ, защищенных в 2022 г.	77
VII. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ по специальности «трансплантология и искусственные органы», защищенных в 2022 г. в диссертационном совете ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России	83
Материалы диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук	85
МикроРНК и протеомные биомаркеры у реципиентов сердца: клиническое значение и диагностическая эффективность <i>Великий Д.А., Шевченко А.О.</i>	86
Материалы диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук	123
Экспериментальные подходы к созданию биосовместимых систем чрескожной доставки лекарственных веществ <i>Кузнецова Е.Г., Севастьянов В.И.</i>	124
Материалы диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук	171
Доноры печени с расширенными критериями: клинико-лабораторное и морфологическое исследование <i>Воронов Д.В., Минина М.Г.</i>	172
Трансплантация печени при портальном тромбозе <i>Зубенко С.И., Готье С.В.</i>	197
Функциональные параметры донорского сердца в долгосрочном прогнозе трансплантации <i>Лепшикова М.Х., Космачева Е.Д.</i>	219

Прогнозирование исхода сепсиса у пациентов с различными заболеваниями и реципиентов солидных органов: роль факторов врожденного иммунитета <i>Полторак А.Е., Савочкина А.Ю.</i>	239
--	-----

Оптимизация хирургических методов удаления нефункционирующего трансплантата почки <i>Щеглов Н.Е., Трушкин Р.Н.</i>	258
---	-----

VIII. ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ В 2022 г.	281
---	-----

Уважаемые коллеги!

Представляя вашему вниманию четырнадцатый том многотомного и многолетнего издания «Трансплантология: итоги и перспективы», в котором аккумулированы результаты научной и практической деятельности в области трансплантологии и искусственных органов, я испытываю смешанное чувство удовлетворения и некоторого удивления. Когда 15 лет назад мы задумывали и начинали этот весьма амбициозный проект, в котором предполагалось собирать под одной обложкой и анализировать данные о наиболее значимых событиях и результатах, произошедших или достигнутых в этой области в нашей стране за каждый прошедший год, признаться, мы не заглядывали на столько лет вперед. Да и некогда было заглядывать – надо было «дело делать», как говорил известный чеховский персонаж.

Очевидно, теперь, спустя полтора десятилетия после начала этой деятельности, пришло время оглянуться назад, чтобы попробовать понять, правильно ли мы выполняем поставленную перед собой задачу. А формулировалась эта задача следующим образом. Собирая данные последовательно, каждый год, по мере накопления и развития клинической и научной трансплантологии, по мере совершенствования организации этой отрасли в стране, составить своего рода энциклопедию современной отечественной трансплантологии, которая в данном случае охватывает период с 2009 года по настоящее время, и безусловно, учитывает также наследие и наработки предшествующих лет. Думается, что в таком формате настоящее многотомное издание отражает состояние российского трансплантологического поля и служит полезным и удобным источником информации. Более того, оно само является частью этого поля и способно позитивно влиять на его развитие. Хочется верить, что в той или иной мере у нас это получилось.

И далее – вопрос о перспективах. Конечно, каждое живое дело должно развиваться, чтобы оставаться таковым. Планы развития ежегодного издания книги о состоянии отечественной трансплантологии определяются самой жизнью. За последнее десятилетие клиническая трансплантология в нашей стране превратилась из области научных достижений в реальный доступный вид медицинской помощи; получены результаты научных исследований, касающихся тонких механизмов взаимоотношения трансплантата и организма реципиента; сделаны крупные шаги в области технологии создания и внедрения искусственных органов. Современные реалии получают отражение в структуре и содержании последующих томов настоящего издания, которое мы планируем назвать «Трансплантология: наука и практика» и которое, надеемся, также найдет отклик и получит поддержку у наших коллег и читателей.

*Директор ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр трансплантологии
и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России,
главный специалист трансплантолог Минздрава России,
председатель Общероссийской общественной
организации трансплантологов
«Российское трансплантологическое общество»
академик РАН*



С.В. Гомье

**I. XI ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД
ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
(с международным участием)**

XI ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ (с международным участием)

**Цирульникова О.М., Стаханова Е.А.,
Шевченко О.П., Сунгатулина А.А.**

21–23 сентября 2022 года в Москве состоялся XI Всероссийский съезд трансплантологов (с международным участием).

Организаторами съезда традиционно 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 общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», Межрегиональная общественная организация нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА».



Обложка программы XI Всероссийского съезда трансплантологов

В мероприятии приняли участие ведущие ученые, врачи, представители Российской академии наук, организаторы здравоохранения, главные внештатные специалисты трансплантологи из различных 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.

В программу съезда были включены учебные мероприятия Национальной школы трансплантологии. Участникам выдали свидетельства государственного образца, подтверждающие получение 12 зачетных единиц в рамках системы непрерывного медицинского образования.

Проведение съезда совпадало с памятными датами в истории мировой и отечественной трансплантологии: 55-летием первой в мире трансплантации сердца, 35-летием первой успешной трансплантации сердца в России и 25-летием родственной трансплантации печени. В программу съезда были включены видеосессии, мастер-классы и семинары, демонстрирующие все тонкости хирургической трансплантологии.



*Открытие XI Всероссийского съезда трансплантологов
академиком РАН С.В. Готье*

На церемонии открытия съезда в адрес директора академика РАН С.В. Готье и коллектива ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России были вручены Почетная грамота Президента РАН, золотая медаль «За заслуги перед Боткинской больницей», приветствия, благодарственные письма от лидеров регионов Российской Федерации.



XI Всероссийский съезд трансплантологов

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



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

Значимым событием, посвященным популяризации идеи донорства органов, стала специальная акция «Всероссийский день донора».

Насыщенная программа съезда включала XIV Шумаковские чтения, посвященные трансплантации почки – опыт десятилетий и новые направления. Первая часть конференции была посвящена трансплантации почки взрослым пациентам. Большой интерес вызвал доклад профессора кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), главного внештатного специалиста нефролога Минздрава России Шилова Е.М. «Трансплантация почки в системе помощи больным с хронической болезнью почек».



*Выступление с докладом руководителя филиала
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Ш.Р. Галеева*

Во второй части докладчики делились успехами и уникальными случаями лечения педиатрических пациентов до и после трансплантации почки. С видеолекцией «Трансплантация почки при сосудистых аномалиях у детей» выступил к. м. н., заведующий хирургическим отделением № 1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России Д.А. Сайдулаев.

После закрытия первого дня съезда состоялось заседание профильной комиссии по трансплантологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В рамках съезда была проведена Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена» с вопросами, находящимися на острие современной науки: перфузионные технологии, трансплантомика, современная иммуносупрессивная терапия, хирургические техники; представление научных школ и их воспитанников – молодых ученых, – с результатами научных исследований.



Академик С.В. Готье вручает диплом участнику 11-й Всероссийской конференции «Научные школы и новые имена»

Особый интерес вызвала Всероссийская конференция «Перфузионные технологии – настоящее и будущее донорства органов»; были отражены основные проблемы и современное состояние использования перфузионных систем. Был представлен доклад о создаваемом в РФ растворе для нормотермической машинной *ex vivo* перфузии донорских легких (научный сотрудник Грудинин Н.В., ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).



*Выступление с докладами академика РАН А.В. Шабунина
и профессора РАН М.Г. Мининой на Всероссийской конференции
«Перфузионные технологии – настоящее и будущее донорства органов»*

В рамках Всероссийской конференции, посвященной 35-летию трансплантации сердца в России, был проведен мастер-класс НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова «200 трансплантаций сердца в год: путь к вершине», после которого выступили докладчики из регионов России с активно развивающейся программой трансплантации сердца, они доложили о своих достижениях.



*Рабочие моменты Всероссийской конференции,
посвященной 35-летию трансплантации сердца в России*

Большой интерес среди участников съезда вызвала видеосекция «Рентгенэндоваскулярные и мини-инвазивные методики лечения в трансплантологии», где были обсуждены новейшие методики и технические аспекты выполнения коррекции сосудистых осложнений у реципиентов органов.

С лекцией «Перспективы и инновационные подходы к хирургическому лечению хронической сердечной недостаточности с использованием систем поддержки левого желудочка в мировой практике» выступил Schmitto J.D. (Ганновер, Германия).



Рабочий момент XI Всероссийского съезда трансплантологов

В рамках съезда была проведена конференция «Тканевая инженерия и регенеративная медицина», где участники познакомились с прогрессом в разработке технологий клеточной, тканевой инженерии и регенеративной медицины для компенсации или замены функций пораженных органов и тканей человека на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

В рамках съезда была проведена конференция «Проблемы инфекционных осложнений после трансплантации органов», где обсуждались риски и новые решения в иммуносупрессивной терапии.

Уже традиционно интерес среди участников съезда вызвал обучающий семинар для главных внештатных специалистов и организаторов здравоохранения регионов. В семинаре приняли участие организаторы и ответственные лица из медицинских организаций, оказывающих в РФ медицинскую помощь по трансплантации органов. Выступил с докладом «Реализация дорожных карт по организации и развитию трансплантационной помощи и органного донорства в субъектах РФ: методические аспекты» руководитель центра организационно-методического руководства учреждениями по профилю «трансплантация» ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России С.М. Хомяков.



Рабочий момент обучающего семинара для главных внештатных специалистов и организаторов здравоохранения регионов

На пленарном заседании «Трансплантация печени» сотрудники показали мастер-класс «Уроки высшего пилотажа». С докладом «200 трансплантаций печени в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» выступил академик РАН С.В. Готье.



*Пленарное заседание «Трансплантация печени»,
мастер-класс «Уроки высшего пилотажа» от заведующей
педиатрическим отделением ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»
Минздрава России к. м. н. И.Е. Пашковой*

Своим опытом и достижениями по трансплантации печени на заседании «Опыт в основе возможностей: pro po contra» поделились ведущие специалисты в данной области из Москвы, Санкт-Петербурга и Минска (Республика Беларусь). На заседании «Программы, рвущиеся вперед» доложили о своих достижениях специалисты из учреждений, в которых была начата успешная трансплантация печени (Казань, Красноярск, Ростов-на-Дону).

Насыщенная программа съезда включила большое количество научных докладов и выступлений (более 90), представленных ведущими российскими и зарубежными учеными и клиницистами, в которых были затронуты вопросы, касающиеся медицинских, организационных аспектов оказания трансплантологической помощи и донорства органов.

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

Материалы съезда опубликованы в специальном Приложении к журналу «Вестник трансплантологии и искусственных органов». В него включены более 150 тезисов, докладов и выступлений, присланных из регионов Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья.

**II. ДОНОРСТВО
И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
В 2022 ГОДУ
(XV сообщение регистра
Российского
трансплантологического
общества)**

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2022 ГОДУ

XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества

С.В. Готье, С.М. Хомяков

Введение

Мониторинг состояния и тенденций развития донорства и трансплантации органов в России в форме регистра проводится под эгидой профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2022 гг. [1–13].

Данные регистра 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.

Ежегодные сообщения регистра – это не только статистические данные за отчетный период, но и их системный анализ с оценкой актуального состояния трансплантационной помощи в Российской Федерации, тенденций и перспектив дальнейшего развития данной отрасли здравоохранения.

С 2019 г. регистр применяется для мониторинга реализации ведомственной целевой программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365 (с 2022 г. – комплекс процессных мероприятий).

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

между отдельными регионами, центрами трансплантации и с данными международных регистров.

Рабочая группа выражает благодарность всем постоянным и новым участникам регистра, предоставившим данные, а также Министерству здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.

Центры трансплантации

В Российской Федерации центры трансплантации расположены в 37 субъектах РФ (рис. 1).

В 2022 году трансплантация почки осуществлялась в 46 центрах, трансплантация печени – в 31, трансплантация сердца – в 16, трансплантация поджелудочной железы – в 3, трансплантация легких – в 4.

В 2022 году различные трансплантационные вмешательства выполнялись в 57 медицинских организациях:

- 18 – это учреждения федерального подчинения, включая 11 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 4 учреждения Федерального медико-биологического агентства; 1 учреждение Министерства обороны России;
- 39 – это учреждения субъектов РФ.

На новых территориях РФ в 2022 г. функционировал один центр трансплантации в Донецкой Народной Республике на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения Минздрава ДНР (г. Донецк), за прошедший год в нем было сделано 4 трансплантации почки от прижизненного родственного донора.

В 2022 году в России было выполнено 2555 трансплантаций органов, из них 258 пересадок органов детям (табл. 1 и 2). Число трансплантаций органов в РФ по сравнению с 2021 годом увеличилось на 10,2% (+237).

В 2022 г. ежемесячно выполнялось от 159 (в феврале) до 264 (в апреле) трансплантаций органов (в среднем около 210), рис. 2.

В прошедшем году выполнялось от 92 до 163 трансплантаций почек в месяц, 42–72 трансплантации печени, 21–32 трансплантации сердца.

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, в 2022 г. за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», было выполнено 2186 (85,5%) трансплантаций органов (в 2021 г. – 2052, 88,5%), рис. 3. Еще 369 (14,5%) пересадок органов были выполнены за счет средств субъектов РФ и федерального бюджета.

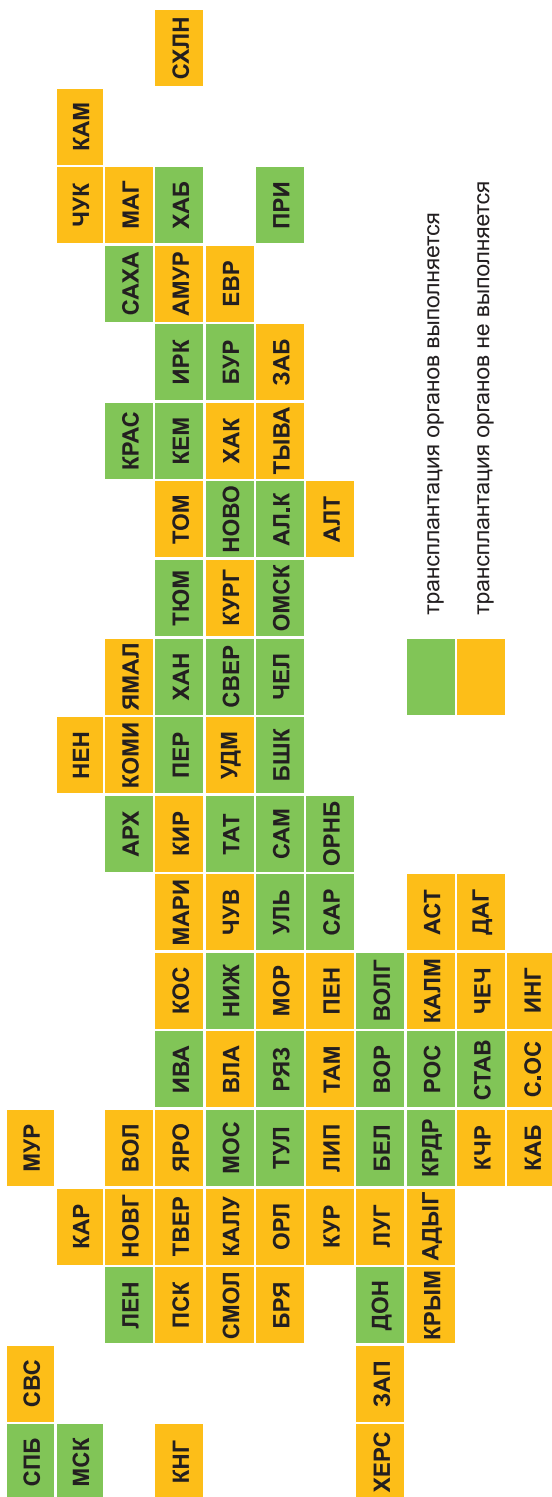


Рис. 1. География центров трансплантации органов в РФ в 2022 году

Таблица 1

Донорство и трансплантация органов в РФ в 2022 году

Показатель	Количество
Донорство органов	
Всего доноров органов	1149
Посмертные доноры	763
Живые (родственные) доноры	386
Трансплантация органов	
Всего пересажено органов	2555
несовершеннолетним	258
Почка,	1562
в т. ч. от посмертного донора	1334
от живого донора	228
несовершеннолетним	118
Печень,	659
в т. ч. от посмертного донора	501
от живого донора	158
несовершеннолетним	129
Сердце	308
несовершеннолетним	10
Комплекс «сердце–легкие»	2
несовершеннолетним	1
Легкие	14
Поджелудочная железа	10

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 2,7 раза, при этом доля трансплантаций органов, выполненных за счет указанных средств, возросла на 27,5%.

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» на 2022 год утверждены Постановлением Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. № 2505.

Донорство органов

В 2022 году донорские программы осуществлялись в 34 субъектах РФ. За прошедший год новые донорские программы были открыты:

- в Хабаровском крае – от прижизненного донора;
- в Пермском крае – от посмертного донора.

Таблица 2

Трансплантационная активность центров РФ в 2022 году

№	Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Всего	Почка (всего)	Почка от посмертного донора	Почка родственная	Печень (всего)	Печень от посмертного донора	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
1.1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	654	266	171	95	159	63	96	212	5	10	2	0
1.2	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волжский, ЮФО	45	36	20	16	7	7	0	2	0	0	0	0
2	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	50	50	43	7	0	0	0	0	0	0	0	0
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, ЦФО	32	32	25	7	0	0	0	0	0	0	0	0
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского», Москва, ЦФО	38	25	6	19	13	0	13	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	48	13	11	2	35	11	24	0	0	0	0	0
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, ЦФО	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
7	ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, ЦФО	18	18	8	10	0	0	0	0	0	0	0	0
8	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, ЦФО	149	108	107	1	41	41	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	369	251	250	1	107	105	2	4	3	4	0	0
10	ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	24	0	0	0	24	24	0	0	0	0	0	0
11	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область, ЦФО	62	39	38	1	23	23	0	0	0	0	0	0
12	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (КБ № 119), Московская область, ЦФО	20	20	16	4	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
13	ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	13	9	9	0	4	4	0	0	0	0	0	0
14	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	7	7	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
15	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, ЦФО	4	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
16	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань, ЦФО	12	11	10	1	1	1	0	0	0	0	0	0
17	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, СКФО	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0
18	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	48	31	29	2	9	9	0	8	0	0	0	0
19	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	7	7	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0
20	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	56	34	34	0	16	16	0	5	1	0	0	0
21	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	16	0	0	0	16	16	0	0	0	0	0	0
22	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	28	0	0	0	0	0	0	28	0	0	0	0
23	ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	45	35	32	3	10	10	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
24	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	24	24	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, СЗФО	16	16	14	2	0	0	0	0	0	0	0	0
26	СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святого Луки», Санкт-Петербург, СЗФО	7	7	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
27	ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, СЗФО	18	0	0	0	18	17	1	0	0	0	0	0
28	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	33	33	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, СЗФО	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
30	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	10	0	0	0	1	1	0	9	0	0	0	0
31	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	78	35	27	8	43	24	19	0	0	0	0	0
32	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	11	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0
33	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	75	75	72	3	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
34	ГБУЗ «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, СФО	7	0	0	0	7	7	0	0	0	0	0	0
35	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	35	18	18	0	16	16	0	1	0	0	0	0
36	ГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, СФО	21	19	19	0	2	2	0	0	0	0	0	0
37	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, СФО	20	18	15	3	2	2	0	0	0	0	0	0
38	ГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск, СФО	31	18	18	0	9	9	0	4	0	0	0	0
39	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	30	20	19	1	7	6	1	3	0	0	0	0
40	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	22	15	14	1	4	4	0	3	0	0	0	0
41	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, УФО	33	30	29	1	1	1	0	2	0	0	0	0
42	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, УФО	8	5	4	1	2	2	0	1	0	0	0	0
43	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	43	41	39	2	2	2	0	0	0	0	0	0
44	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, ПФО	7	7	0	7	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
45	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, ПФО	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	24	14	11	3	9	7	2	0	1	0	0	0
47	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	138	83	80	3	55	55	0	0	0	0	0	0
48	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, ПФО	8	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0
49	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Кувагова», Уфа, ПФО	49	39	39	0	10	10	0	0	0	0	0	0
50	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
51	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, ПФО	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
52	ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	16	16	11	5	0	0	0	0	0	0	0	0
53	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Улан-Удэ, ДФО	3	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
55	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, ДФО	15	12	12	0	3	3	0	0	0	0	0	0
56	КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», Хабаровск, ДФО	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого		2551	1558	1334	224	659	501	158	308	10	14	2	0

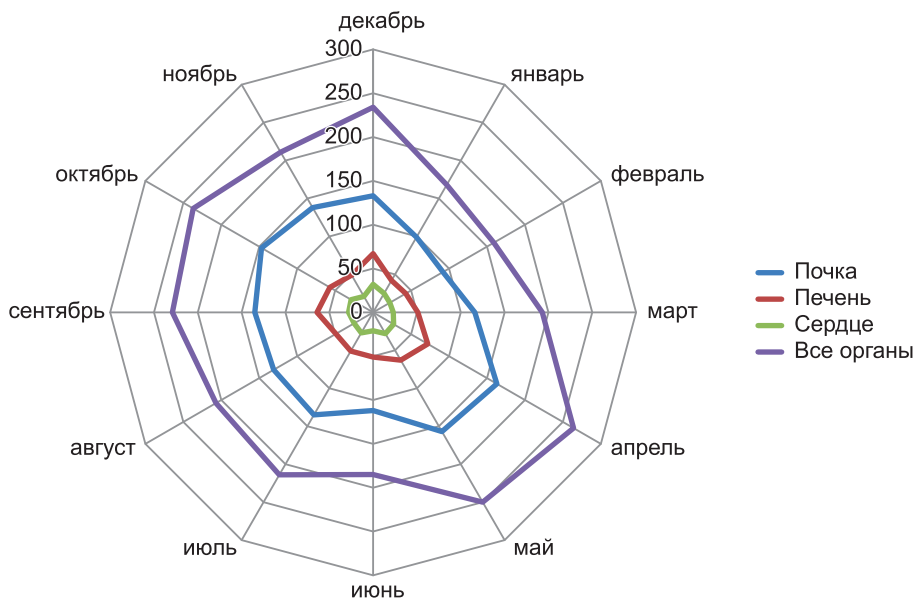


Рис. 2. Число трансплантаций органов по месяцам в 2022 году

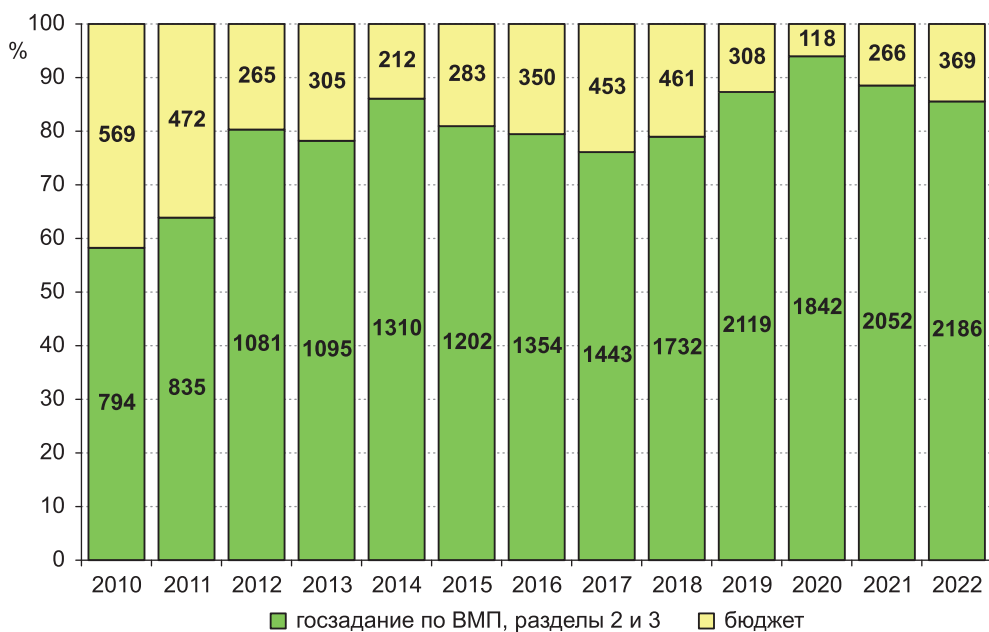


Рис. 3. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2022 г.

Число эффективных посмертных доноров в 2022 г. составило 763, или 5,2 на 1 млн населения (табл. 3). Число эффективных посмертных доноров в РФ по сравнению с 2021 годом увеличилось на 17,0% (+111).

Доля эффективных посмертных доноров органов старше 60 лет в 2022 г. составила 16,0% (рис. 4). Доля доноров-мужчин была 63,3%, доноров-женщин – 36,7%.

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (100,0 млн), составила 7,6 на 1 млн населения (табл. 4, 5).

Наиболее высокий показатель донорской активности достигнут в Москве – 26,3 на 1 млн населения (в 2021 г. – 23,7). В Кемеровской области показатель донорской активности превысил 15,0 эффективных донора на 1 млн населения (15,8). Еще в 2 субъектах РФ, а именно в Республике Татарстан и Тюменской области, показатель донорской активности оказался выше – 10,0 на 1 млн населения.

В 2022 г. увеличение донорской активности наблюдалось в 20 субъектах РФ, наиболее динамичный рост (на 40,0% и более) показали Кемеровская область, Республика Татарстан, Тюменская область, Ленинградская область, Санкт-Петербург, Иркутская область, Алтайский край, Приморский край, Челябинская область.

Снижение донорской активности отмечалось в 11 субъектах РФ, хуже других регионов (снижение на 30% и более) динамика донорской активности в Рязанской, Свердловской областях и Ставропольском крае.

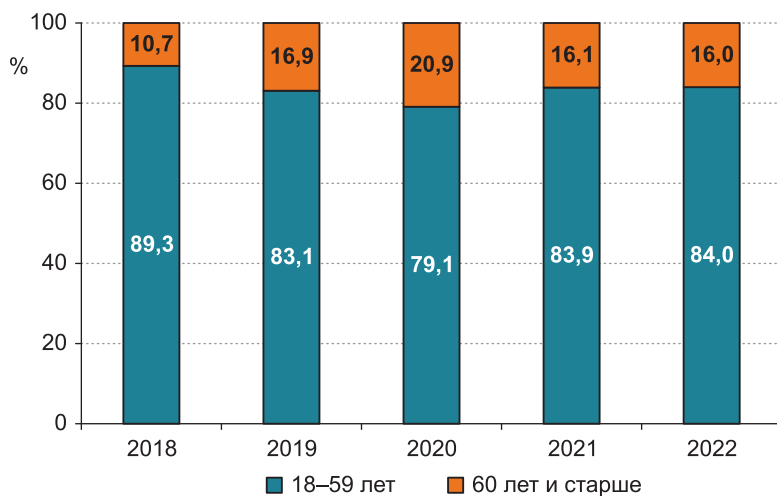


Рис. 4. Возрастная структура эффективных доноров органов в 2018–2022 гг.

Таблица 3

Показатели, связанные с посмертным донорством органов в регионах РФ в 2022 г.

№ пп	Регион	Центр координации органного донорства	Население (млн)	Число активных донорских баз	Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)		в т. ч. с диагнозом «СМЕРТЬ МОЗГА» (абс., %)		в т. ч. мултиорганные доноры (абс., %)	
					6	7	8	9	10	11
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Москва	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»	12,6	21	332	26,3	313	94,3	268	80,7
2	Московская область	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»	7,8	13	30	3,8	30	100,0	26	86,7
3	Белгородская область	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»	1,5	1	5	3,3	5	100,0	4	80,0
4	Воронежская область	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»	2,3	3	3	1,3	3	100,0	0	0,0
5	Тульская область	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»	1,4	1	3	2,1	3	100,0	3	100,0
6	Рязанская область	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница»	1,1	1	7	6,4	6	85,7	3	42,9
7	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК	5,7	1	17	3,0	16	94,1	15	88,2
8	Волгоградская область	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ в г. Волжский	2,5	3	8	3,2	8	100,0	7	87,5

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
9	Ростовская область	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»	4,2	1	21	5,0	21	100,0	19	90,5
10	Ставропольский край	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»	2,8	1	3	1,1	3	100,0	2	66,7
11	Санкт-Петербург	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»	5,4	6	43	8,0	43	100,0	36	83,7
12	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»	1,9	1	17	8,9	17	100,0	14	82,4
13	Архангельская область	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич»	1,1	1	3	2,7	3	100,0	3	100,0
14	Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»	2,8	4	19	6,8	18	94,7	18	94,7
15	Кемеровская область	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»	2,6	10	41	15,8	29	70,7	19	46,3
16	Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»	2,4	2	15	6,3	15	100,0	9	60,0
17	Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница»	2,3	1	10	4,3	10	100,0	5	50,0
18	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница»	2,9	3	10	3,4	10	100,0	10	100,0
19	Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»	4,3	2	10	2,3	10	100,0	6	60,0
20	Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»	3,4	1	9	2,6	9	100,0	7	77,8
21	Тюменская область	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»	1,5	3	16	10,7	16	100,0	5	31,3

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
22	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	БУ «Окружная клиническая больница»	1,7	3	3	1,8	3	100,0	2	66,7
23	Самарская область	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ	3,1	4	23	7,4	22	95,7	4	17,4
24	Саратовская область	ГУЗ «Областная клиническая больница»	2,4	1	7	2,9	7	100,0	2	28,6
25	Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России	3,2	4	7	2,2	7	100,0	6	85,7
26	Республика Татарстан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ»	3,9	3	52	13,3	52	100,0	44	84,6
27	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Кувагова»	4,0	6	20	5,0	20	100,0	12	60,0
28	Оренбургская область	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1»	1,9	2	5	2,6	5	100,0	5	100,0
29	Приморский край	ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1»	1,9	1	7	3,7	7	100,0	2	28,6
30	Пермский край	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»	2,5	1	1	0,4	1	100,0	0	0,0
31	Республика Саха (Якутия)	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины»	1,0	1	1	1,0	1	100,0	0	0,0
32	Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России	–	2	2	–	2	100,0	2	100,0
33	Ведомственная программа ФМБА РФ	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России»	–	3	13	–	10	76,9	4	30,8
		Всего	145,5	111	763	5,2	725	95,0	562	73,7

Таблица 4

Рейтинг регионов по донорской активности в 2022 году

№ пп	Субъект РФ (регион)	Население в 2022 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения	
			2022 г.	2021 г.
1	Москва	12,6	26,3	23,7
2	Кемеровская область	2,6	15,8	10,8
3	Республика Татарстан	3,9	13,3	9,0
4	Тюменская область	1,5	10,7	5,3
5	Ленинградская область	1,8	8,9	6,3
6	Санкт-Петербург	5,4	8,0	4,6
7	Самарская область	3,2	7,4	7,7
8	Новосибирская область	2,8	6,8	5,4
9	Рязанская область	1,1	6,4	10,0
10	Иркутская область	2,4	6,3	3,3
11	Республика Башкортостан	4,1	5,0	5,3
12	Ростовская область	4,2	5,0	5,0
13	Алтайский край	2,3	4,3	3,0
14	Московская область	7,7	3,8	4,7
15	Приморский край	1,9	3,7	1,6
16	Красноярский край*	2,9	3,4	4,1
17	Белгородская область	1,5	3,3	1,3
18	Волгоградская область	2,5	3,2	4,0
19	Краснодарский край	5,6	3,0	2,3
20	Саратовская область	2,4	2,9	2,5
21	Архангельская область	1,1	2,7	0,9
22	Оренбургская область	1,9	2,6	2,1
23	Челябинская область	3,5	2,6	0,9
24	Свердловская область	4,3	2,3	3,3
25	Нижегородская область	3,2	2,2	2,2
26	Тульская область	1,4	2,1	2,9
27	ХМАО – Югра	1,7	1,8	1,2
28	Воронежская область	2,3	1,3	1,3
29	Ставропольский край	2,8	1,1	1,8
30	Республика Саха (Якутия)	1	1,0	0,0
31	Пермский край	2,5	1,0	0,4
	Россия (85 субъектов РФ)	145,5	5,2	4,5

Примечание. * – Без учета донорской программы ФСКНЦ ФМБА, Красноярск.

Таблица 5

Динамика числа посмертных доноров органов в период 2006–2022 гг.

№ пп	Регион	2006	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
		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.)	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	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
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	218	+23	277	+59	263	-14	298	+35	332	+34
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	68	-7	41	-27	21	-20	36	+15	30	-6
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	0	4	0	2	-2	2	0	5	+3
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	8	+7	8	0	4	-4	3	-1	3	0
5	Тульская область																										2	+2	3	+1	4	+1	3	-1
6	Рязанская область																								2		13	+11	6	-7	11	+5	7	-4
7	Ивановская область																														1	+1	0	-1
8	Краснодарский край						3	+3	39	+36	52	+13	42	-10	41	-1	23	-18	25	+2	24	-1	19	-5	20	+1	23	+3	13	-10	13	0	17	+4
9	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	9	0	10	+1	10	0	10	0	8	-2
10	Ростовская область																		1	+1	7	+6	13	+6	19	+6	21	+2	18	-3	21	+3	21	0
11	Ставропольский край																								2	+2	3	+1	13	+10	5	-8	3	-2
12	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	34	+3	53	+19	25	-28	25	0	43	+18
13	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	15	+4	7	-8	11	+4	12	+1	17	+5
14	Архангельская область																								5	+5	5	0	1	-4	1	0	3	+2

Окончание табл. 5

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	30	31	32	33	34	35	
15	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	17	+3	23	+6	15	-8	15	0	19	+4	
16	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	30	+8	40	+10	27	-13	28	+1	41	+13	
17	Иркутская область				4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	6	-2	9	+3	4	-5	3	-1	2	-1	7	+5	16	+9	16	0	8	-8	15	+7	
18	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	3	-1	2	-1	2	0	0	-2	0	0	
19	Алтайский край														3	+3	5	+2	4	-1	4	0	8	+4	8	0	8	0	9	+1	7	-2	10	+3	
20	Красноярский край																3	+3	6	+3	18	+12	27	+9	16	прим.	13	-3	10	-3	12	+2	10	-2	
21	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	24	+2	24	0	6	-18	14	+8	10	-4	
22	Челябинская область							6	+6	2		-4	7	+5	6	-1	10	+4	9	-1	11	+2	8	-3	4	-4	4	0	3	-1	3	0	9	+6	
23	Томская область																						4	+4	13	+9	13	0	5	-8	8	+3	16	+8	
24	ХМАО – Югра																						3	+3	4	+1	5	+1	3	-2	2	-1	3	+1	
25	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	23	-5	25	+2	24	-1	24	0	23	-1	
26	Саратовская область														4	+4	7	+3	7	0	7	0	7	0	8	+1	10	+2	0	-10	6	+6	7	+1	
27	Нижегородская область						7	+7	11	+4	12	+1	10	-2	8	-2	12	+4	10	-2	11	+1	10	-1	12	+2	12	0	5	-7	7	+2	7	0	
28	Республика Татарстан		3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	6	-3	6	0	4	-2	1	-3	3	+2	4	+1	15	+11	21	+6	35	+14	52	+17	
29	Республика Башкортостан							2	+2	7	+5	14	+7	18	+4	19	+1	14	+5	20	+6	22	+2	20	-2	24	+4	18	-6	21	+3	20	-1		
30	Оренбургская область																	3	+3	8	+5	9	+1	8	-1	11	+3	1	-10	4	+3	5	+1		
31	Республика Саха (Якутия)																				2	+2	4	+2	4	0	3	-1	0	-3	0	0	1	+1	
32	Приморский край																													3	+3	7	+4		
33	Пермский край																																1	+1	
34	ФМБА, Москва														6	+6	11	+5	14	+3	16	+2	9	-7	5	-4	1	-4	1	0	3	+2	2	-1	
35	ФМБА, Красноярск																									24	прим.	16	-8	8	-8	10	+2	13	+3
ИТОГО в РФ		225	300	+75	364	+64	381	+17	487	+106	470	-17	412	-58	420	+8	465	+45	434	-31	499	+53	565	+78	639	+74	732	+93	564	-168	652	+88	763	+111	

Примечание. Донорская активность ФСКНЦ ФМБА, Красноярск, представлена в виде отдельной программы.

На долю Москвы и Московской области в 2022 г. приходится 47,4% (362) эффективных доноров.

Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 725, их доля в общем пуле эффективных доноров – 95,0% (рис. 5). В 26 субъектах РФ центры работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга».

В Кемеровской области доля эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» увеличилась, однако все еще остается ниже, чем в других субъектах РФ, в 2022 г. – 70,7% (в 2021 г. – 64,3%).

В 2022 году было выполнено 562 мультиорганных изъятия, доля мультиорганных изъятий от общего числа изъятий составила 73,6%. В 17 регионах доля мультиорганных изъятий составила 70,0% и более.

Недостаточно эффективно (доля мультиорганных доноров менее 50,0%) используется донорский ресурс в Рязанской, Воронежской, Кемеровской, Тюменской, Самарской, Саратовской областях, Приморском крае.

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров в 2022 году составил 294, или 38,5% от общего числа мультиорганных доноров в стране.

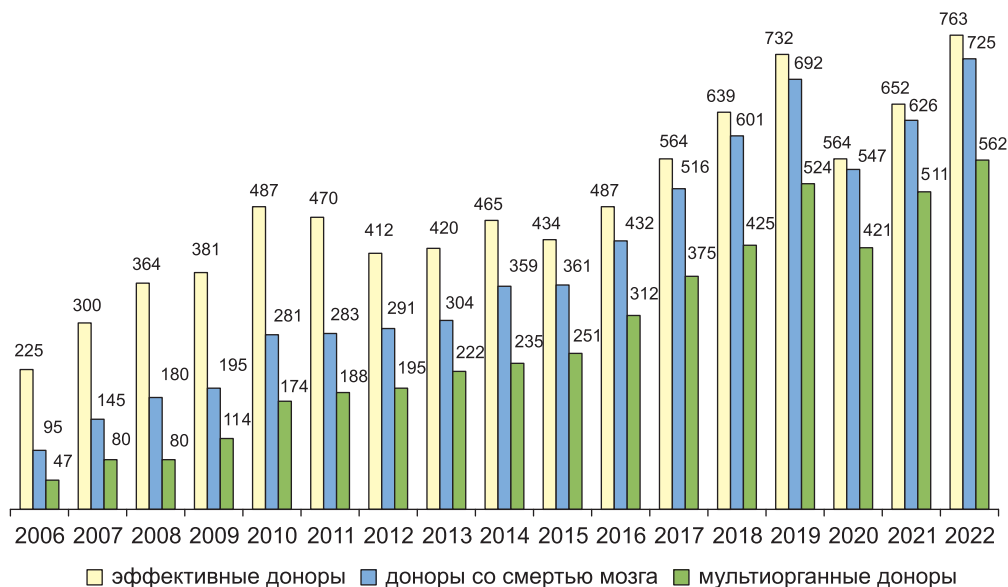


Рис. 5. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2022 гг.

Среднее количество органов, полученное от одного посмертного донора, в 2022 г. было 2,8 (в 2021 г. – 3,0). Показатель использования донорских почек составил 87,4% (в 2021 г. – 90,7%).

В 2022 году число изъятий органов (почка, часть печени) у живых родственников доноров составило 386, или 33,6% от общего числа изъятий 1149.

Трансплантация почки

В 2022 году всего было выполнено 1562 трансплантации почки (рис. 6).

По сравнению с 2021 г. число трансплантаций почки увеличилось на 12,9% (+178).

Новая программа трансплантации почки открыта в Хабаровском крае (КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», Хабаровск).

Число трансплантаций почки от посмертного донора в 2022 г. составило 1334. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 228 (рис. 6).

В табл. 6 и на рис. 7 представлены центры трансплантации почки, выполнившие наибольшее число пересадок почки по итогам 2022 года.

Рейтинг прежде всего демонстрирует лидерство и устойчивость трансплантационных программ ведущих центров трансплантации в столице,

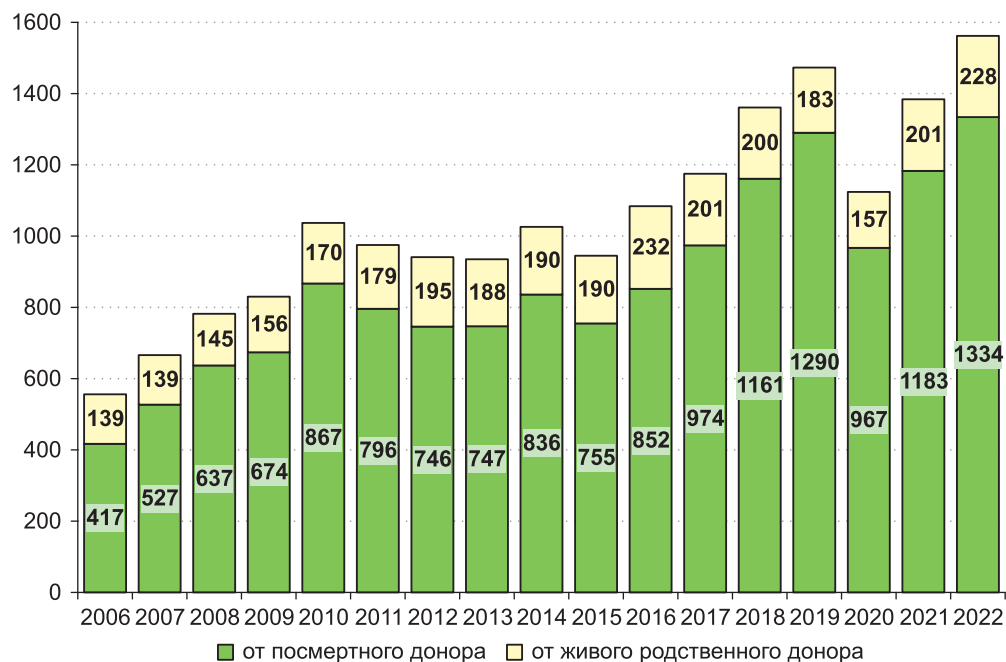


Рис. 6. Трансплантация почки в РФ в 2006–2022 гг.

Таблица 6

**Медицинские организации – лидеры
по числу трансплантаций почки**

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций почки	Число пересадок почки в 2022 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	266
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	251
3	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	108
4	ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	83
5	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беяева», Кемерово	75
6	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва	50
7	ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара	41
8	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	39
9	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область	39
10	Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Волжский	36
	ИТОГО	988
	63,4% от общего числа пересадок почки в РФ (1558)	

что, в свою очередь, является следствием эффективной работы Московского координационного центра органного донорства.

Следует отметить положительную динамику развития трансплантационных программ Республики Татарстан и Кемеровской области, устойчивость и объемы программ трансплантации почки в Самарской области, в Республике Башкортостан и Московской области, развитие программ трансплантации почки детям в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова

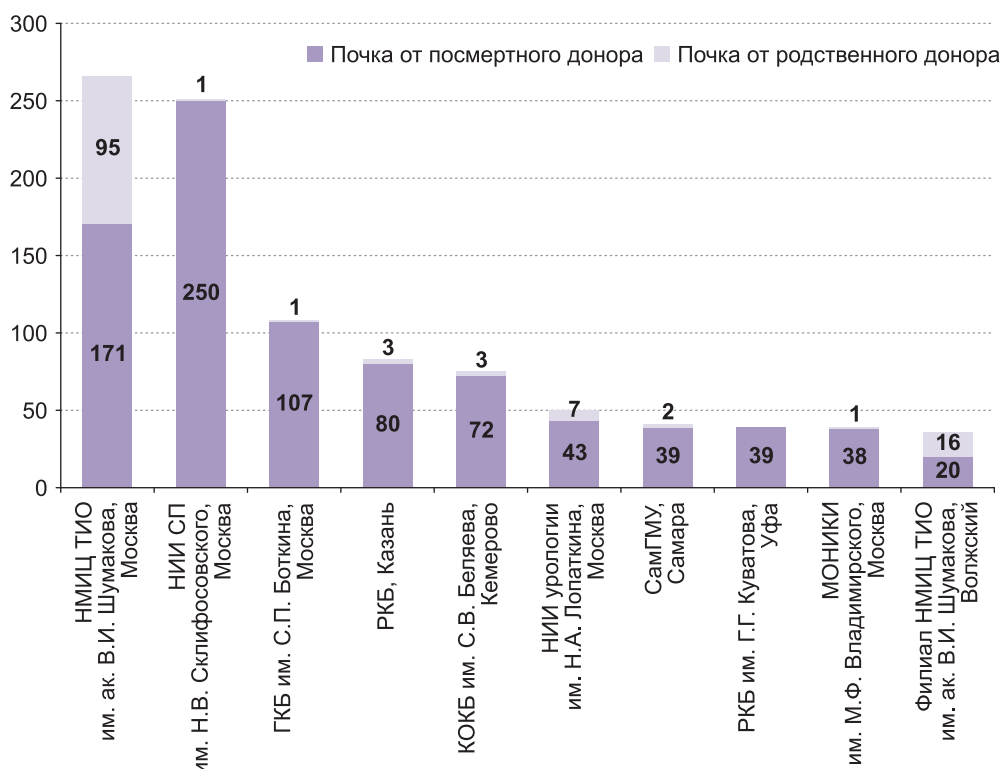


Рис. 7. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки

(Москва) и Российской детской клинической больницы (Москва). Ведущая роль программы трансплантации почки от живого родственного донора с учетом педиатрического контингента принадлежит НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, включая его филиал, – 111 пересадок (49,5% от общего числа пересадок родственной почки в РФ).

В 2022 г. 6 центров трансплантации почки выполнили более 50 операций за год – это НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (302), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (251), ГКБ им. С.П. Боткина (108), Республиканская клиническая больница, Казань (83), Кемеровская ОКБ им. С.В. Беляева (75), НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина (50). От 30 до 49 операций за год сделали 10 центров, еще 12 центров выполнили от 15 до 29.

В 2022 году 35 центров (76,1%) выполняли родственные трансплантации почки, всего было проведено 228 трансплантаций. Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2022 г. составила 14,6% от общего числа трансплантаций почки (в 2021 г. – 14,5%).

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним до 17 лет включительно) в 2022 г. выполнялись в 8 центрах, всего было проведено 118 пе-

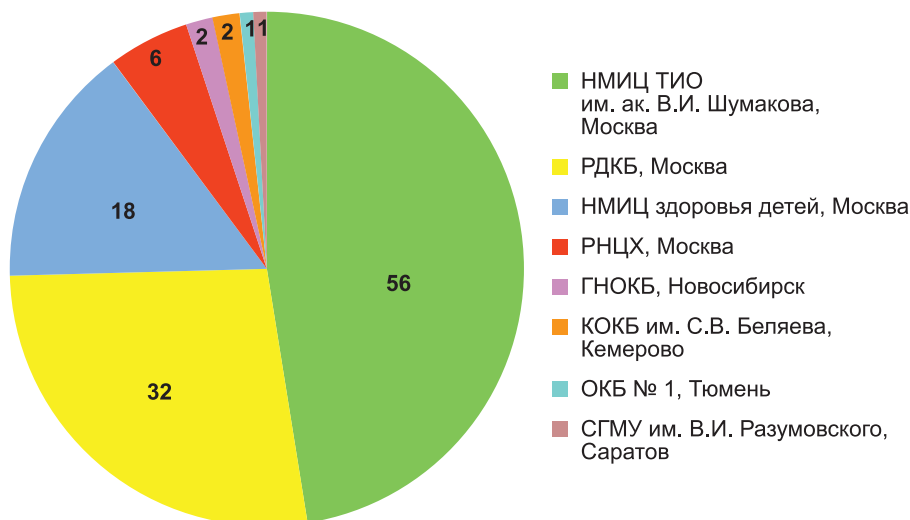


Рис. 8. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2022 году

ресадов, в том числе в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (56), в Российской детской клинической больнице (32), в НМИЦ здоровья детей (18), рис. 8.

Трансплантация экстраренальных органов

В 2022 г. было выполнено 308 трансплантаций сердца, из них 10 пересадок детям, и 2 пересадки комплекса «сердце–легкие» (в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова).

Трансплантации сердца выполнялись в 16 центрах. Новые программы трансплантации сердца открыты в 2 субъектах РФ:

- в Волгоградской области (Филиал НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, Волжский);
- в Иркутской области (Иркутская областная клиническая больница, Иркутск).

На долю НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) приходится 69,7% (216, включая 2 сердечно-легочных комплекса) от общего числа трансплантаций сердца в РФ. Программа трансплантации сердца в данном центре продолжает определять уровень доступности данного вида трансплантационной помощи в стране.

Кроме НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова более 10 трансплантаций сердца в РФ выполняется в НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург (28), и в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово (11). Еще 5 центров трансплантации выполнили от 5 до

9 трансплантаций сердца: ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар), РОКБ (Ростов-на-Дону), НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск), МКДЦ (Казань), РКБ (Уфа). Остальные 8 (50,0%) выполнили менее 5 трансплантаций сердца за год.

Трансплантации легких в 2022 г. выполнялись в 2 центрах трансплантации, всего было выполнено 14 пересадок легких и 2 пересадки комплекса «сердце–легкие»: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 10 пересадок легких и 2 комплекса, в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – 4 пересадки легких.

В табл. 7 и на рис. 9 представлены центры трансплантации торакальных органов, в которых было сделано наибольшее число пересадок сердца и легких по итогам 2022 года.

В 2022 г. всего было выполнено 659 трансплантаций печени, из них 129 пересадок детям. Трансплантации печени выполнялись в 31 центре.

Таблица 7

Медицинские организации, осуществившие 5 и более трансплантаций сердца

Ранг	Центры, осуществившие 5 и более трансплантаций сердца	Число пересадок сердца в 2022 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	216*
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург	28
3	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово	11
4	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск	9
5	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	8
6	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань	8
7	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону	5
8	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа	5
	ИТОГО	290
	93,5% от общего числа пересадок сердца в РФ (310)	

* – включая 2 комплекса «сердце–легкие».

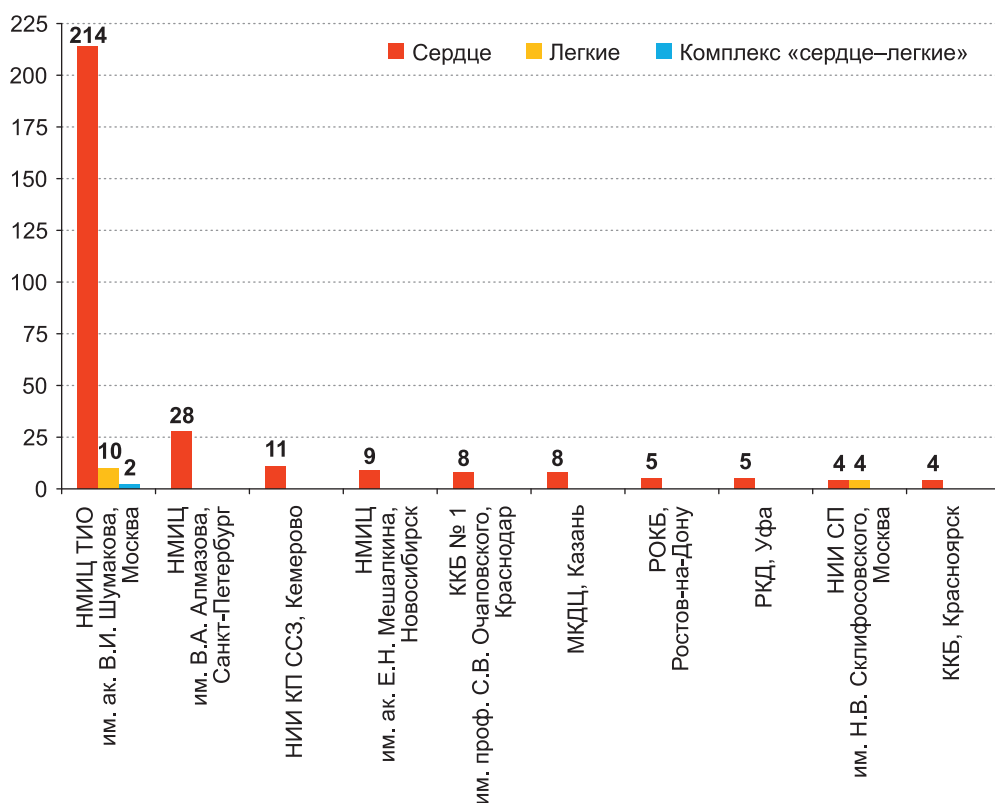


Рис. 9. Медицинские организации, осуществившие 5 и более трансплантаций сердца

В 2022 г. было открыто 2 новые программы трансплантации печени – в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара; в ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток.

В 2022 году 2 центра трансплантации выполнили более 100 пересадок печени – это НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (166) и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (107). Еще 6 центров трансплантации выполнили 20 и более пересадок печени каждый: РКБ, Казань (55), ГНОКБ, Новосибирск (43), ГКБ им. С.П. Боткина (41), ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (35), МКНПЦ им. А.С. Логинова (24), МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (23).

В табл. 8 и на рис. 10 представлены центры трансплантации печени, в которых было сделано наибольшее число пересадок печени по итогам 2022 года.

Таблица 8

**Медицинские организации – лидеры
по числу трансплантаций печени**

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций печени	Число пересадок печени в 2022 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва	159
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва	107
3	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	55
4	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	43
5	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва	41
6	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	35
7	ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва	24
8	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Московская область	23
	ИТОГО	487
	73,9% от общего числа пересадок печени в РФ (659)	

Рейтинг демонстрирует лидерство и устойчивость трансплантационных программ ведущих центров трансплантации в столице, что является следствием эффективной работы Московского координационного центра органного донорства и использования технологии пересадки части печени от живого родственного донора. Следует отметить положительную динамику развития трансплантационных программ Республики Татарстан и Новосибирской области, ведущую роль педиатрической программы трансплантации печени от живого родственного донора в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва).

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 8 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 24,0% (158).

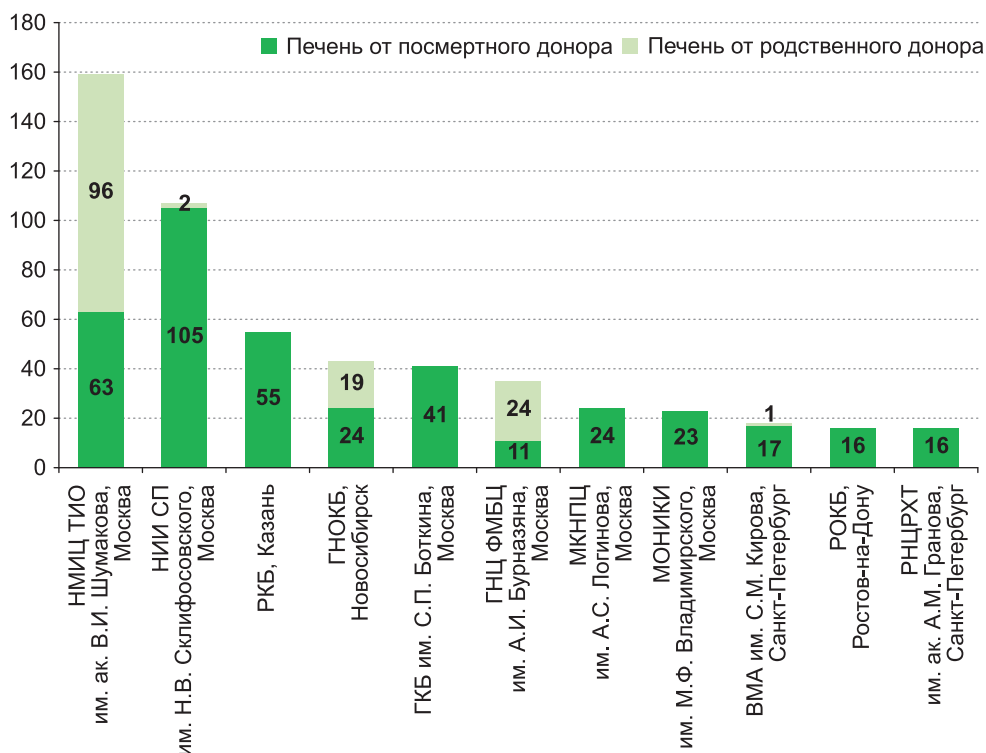


Рис. 10. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени

В 2022 г. было выполнено 129 пересадок печени детям (в основном раннего возраста). Трансплантации печени детям выполнялись в 3 центрах: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (111), в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (13) и в ГНОКБ, Новосибирск (5).

Трансплантации поджелудочной железы в 2022 г. осуществлялись в 4 центрах трансплантации: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (5), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (3), РОКБ, Ростов-на-Дону (1), ПОМЦ ФМБА России, Нижний Новгород (1). Всего было сделано 10 пересадок поджелудочной железы (в 2021 г. – 10), все в комплексе с почкой – 10.

Таким образом, число экстраренальных трансплантаций в 2022 г. составило 993, или 38,9% от общего числа трансплантаций 2555 (в 2021 г. 934, или 40,3%). Доля Москвы и Московской области в трансплантации экстраренальных органов составляет 64,8% (644).

За период наблюдения с 2006 г. число трансплантаций экстраренальных органов в РФ увеличилось на 887 (в 9,4 раза), рис. 11, 12.

В табл. 9 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2022 гг.

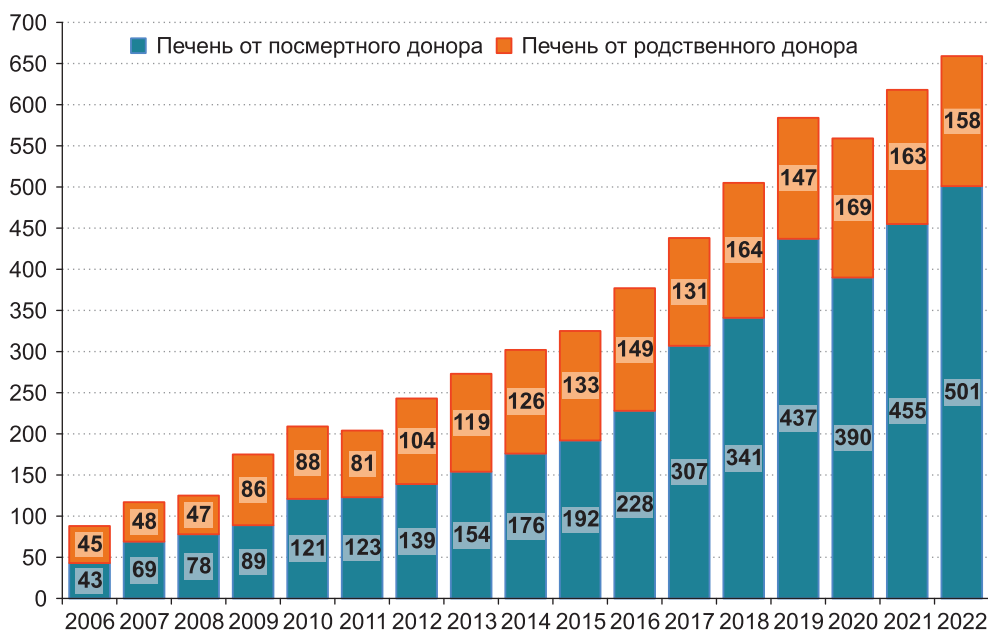


Рис. 11. Трансплантация печени в 2006–2022 гг.

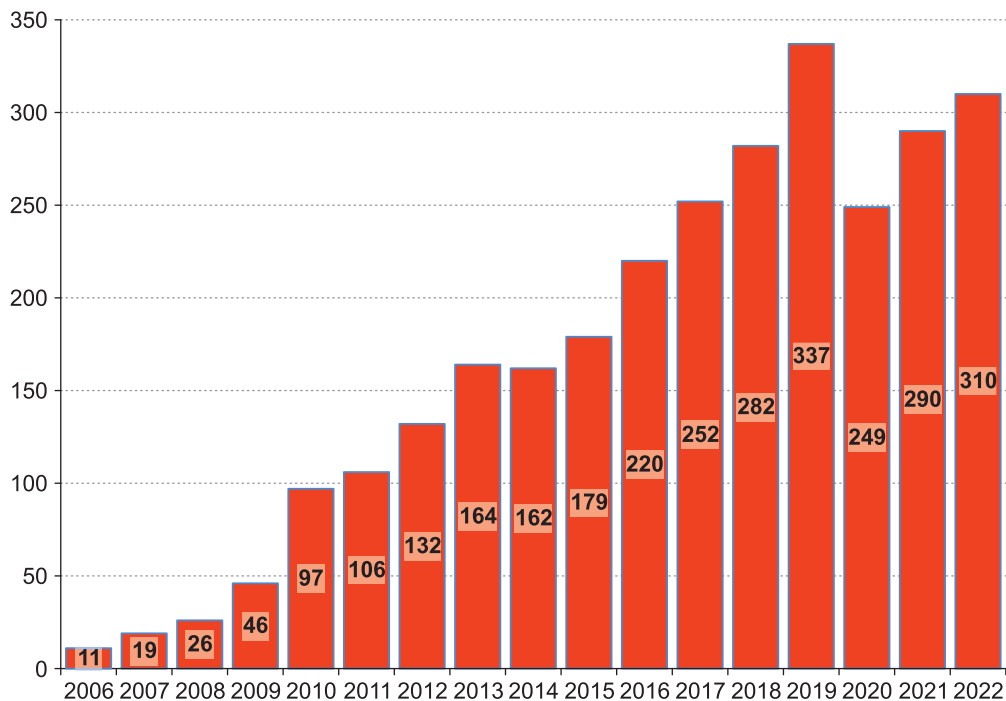


Рис. 12. Трансплантация сердца в 2006–2022 гг.

Таблица 9

Трансплантация органов в России в период 2006–2022 гг.

№ п/п	Орган	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
		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	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	1361	+186	1473	+112	1124	-349	1382	+258	1562	+180
2	в том числе от почечного донора	417	+527	+110	637	+110	666	+29	867	+201	796	-71	746	-50	747	+1	836	+89	755	-81	852	+97	974	+122	1161	+187	1290	+129	967	-323	1183	+216	1334	+151	
3	род-веного донора	139	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	195	+16	188	-7	190	+2	190	0	232	+42	201	-31	200	-1	183	-17	157	-26	201	+44	228	+27	
4	Печень всего,	88	117	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	243	+39	272	+29	302	+30	325	+23	378	+53	438	+60	505	+67	584	+79	559	-25	618	+59	659	+41	
5	в том числе от почечного донора	43	69	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	139	+16	154	+15	176	+22	192	+16	229	+37	307	+78	341	+34	437	+96	390	-47	455	+65	501	+46	
6	род-веного донора	45	48	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	104	+23	119	+15	126	+7	133	+7	149	+16	131	-18	164	+33	147	-17	169	+22	163	-6	158	-5	
7	Сердце	11	19	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	132	+26	164	+32	162	-2	179	+17	220	+41	252	32	282	+30	335	+53	249	-86	290	+41	308	+18	
8	Поджелудочная железа	6	11	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	23	+9	14	-9	19	+5	12	-7	6	-6	6	0	17	+11	10	-7	16	+6	10	-6	10	0	
9	Легкие	1	0	-1	0	0	1	+1	1	0	6	+5	5	-1	10	+5	12	+2	14	+2	16	+2	25	+9	25	0	23	-2	9	-14	13	+4	14	+1	
10	Комплекс «сердце-легкие»											2	+2	2	0	1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	3	+3	2	-1	2	0	2	0	1	-1	
11	Тонкая кишка															1	+1	1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	1	+1	1	0	0	-1		
	Всего	662	813	+151	942	+129	1060	+118	1363	+303	1307	-56	1345	+38	1400	+55	1522	+122	1485	-37	1704	+219	1896	+192	2193	+297	2427	+234	1960	-467	2318	+358	2555	+237	

Пациенты с трансплантированными органами

На декабрь 2022 г. в РФ было 21 969 пациентов с трансплантированными органами, без учета новых территорий (151,0 на 1 млн населения), табл. 10.

За 9 лет наблюдений число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось в 2,6 раза (на 13 416 пациентов). Число пациентов с трансплантированной почкой оценивается в 13 721 чел. (94,3 на 1 млн); после пересадки печени – 4294 (29,5 на 1 млн); после пересадки сердца – 1916 (13,2 на 1 млн).

Заключение

В 2022 году основные задачи и тенденции в развитии донорства и трансплантации органов в субъектах РФ оставались прежними и не теряли своей актуальности:

- расширение географии и числа центров трансплантации;
- эффективное выявление нуждающихся пациентов и включение их в лист ожидания трансплантации органов;
- увеличение числа посмертных доноров органов в соответствии с имеющимся донорским ресурсом, увеличение доли доноров с диагнозом «смерть мозга» и доли мультиорганных доноров;
- увеличение числа трансплантаций органов в соответствии с реальной потребностью населения;
- приоритетное обеспечение трансплантационной помощью детского населения;
- 100% охват медицинским наблюдением, включая лекарственное обеспечение, пациентов с трансплантированными органами.

В 2022 году было открыто 5 новых программ донорства и трансплантации органов:

- в Хабаровском крае выполнено 2 трансплантации почки от прижизненного родственного донора (КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», Хабаровск);
- в Волгоградской области выполнено 2 трансплантации сердца (Филиал НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, Волжский);
- в Иркутской области выполнена трансплантация сердца (Иркутская областная клиническая больница, Иркутск);
- в Самарской области выполнено 2 трансплантации печени от посмертного донора (в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара);
- в Приморском крае выполнено 3 трансплантации печени от посмертного донора (в ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток).

Таблица 10

Число пациентов с трансплантированными органами в РФ в 2013–2022 гг.

Код МКБ-X	Число пациентов в регистре, чел.																			
	2013 г.	2014 г.		2015 г.		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.		2021 г.*		2022 г.*		
		абс.	изм. (%)	абс	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	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	10 851	12,4	11 880	9,5	12 563	5,7	13 059	–	13 721	–
Z94.1 Наличие трансплантированного сердца	416	520	25,0		639	22,9	803	25,7	952	18,6	1164	22,3	1355	16,4	1524	12,5	1725	–	1916	–
Z94.2 Наличие трансплантированного легкого	2	3	50,0		4	33,3	5	25,0	8	60,0	28	250,0	26	–7,1	24	–7,7	–	–	–	–
Z94.4 Наличие трансплантированной печени	1150	1406	22,3		1649	17,3	1948	18,1	2152	10,5	2632	22,3	3032	15,2	3489	15,1	3902	–	4294	–
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	1135	24,9	1344	18,4	1497	11,4	–	–	–	–
ИТОГО	8553	9898	15,7		11 110	12,2	12 627	13,7	13 679	8,3	15 810	15,6	17 637	11,6	19 097	8,3	20 724	8,5	21 969	

* – Число пациентов с трансплантированными органами оценочное, так как рассчитано от значения предыдущего года на основании данных о числе трансплантаций органов в 2021, 2022 гг. и данных о средней выживаемости пациентов.

Москва остается безусловным лидером развития донорства и трансплантации органов в РФ, демонстрируя высокий для общемировой практики уровень донорской и трансплантационной активности. При этом в стране четко обозначились и другие центры опережающего развития трансплантационной помощи в субъектах РФ – это КОКБ им. С.В. Беляева (Кемерово), РКБ (Казань), ОКБ № 1 (Тюмень), ИОКБ (Иркутск), РОКБ (Ростов-на-Дону), Филиал НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Волжский).

Число пациентов в листах ожидания в центрах трансплантации держится примерно на одном уровне, прирастая при открытии новых центров и программ трансплантации органов в субъектах РФ, а также при увеличении трансплантационной активности центров. Перспективными инструментами для эффективного выявления нуждающихся пациентов и включения их в лист ожидания НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова рассматривает:

- работу с федеральными и региональными регистрами пациентов;
- взаимодействие с диализными центрами через тарифное соглашение по ОМС и соответственно целевой показатель «число пациентов на диализе, состоящих в листе ожидания»;
- расширение показаний и увеличение числа телемедицинских консультаций с НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова для уточнения показаний к трансплантации органов и постановке в лист ожидания;
- активность и ответственность главного внештатного специалиста-нефролога органа исполнительной власти субъекта РФ в сфере охраны здоровья за работу по данному направлению.

Уровень донорской активности в Москве (26,3 на 1 млн), Кемеровской области (15,8 на 1 млн), в Республике Татарстан (13,3 на 1 млн) свидетельствует о высоком потенциале для увеличения числа посмертных доноров в других субъектах РФ при надлежащей организации этой деятельности, включая контроль со стороны органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья.

Среднее значение для показателя «доля эффективных доноров органов с диагнозом «смерть мозга» в РФ стабильно выше 90,0%, для показателя «доля мультиорганных доноров органов» – выше 70,0%, что свидетельствует об эффективности использования донорского ресурса в большинстве субъектов РФ, участвующих в медицинской деятельности, связанной с донорством органов. Недостижение указанных значений в субъектах РФ (Рязанская, Тюменская, Кемеровская, Самарская области) должно рассматриваться руководителями и специалистами здравоохранения как неудовлетворительный результат работы и как основание для разработки и реализации плана соответствующих мероприятий по повышению эффективности донорской программы в регионе.

В РФ продолжается планомерное увеличение числа трансплантаций органов, при этом имеющиеся мощности медицинских организаций, в которых выполняются операции у доноров и реципиентов, позволяют и дальше наращивать объемы трансплантационной помощи при условии адекватного финансирования, работы с листом ожидания и донорского обеспечения (в 21 центре выполняется менее 15 пересадок органов в год).

За последние годы в РФ созданы необходимые условия для приоритетного обеспечения трансплантационной помощью детского населения. Все выявленные дети, нуждающиеся в пересадке органов, получают ее в кратчайшие сроки, как правило, в федеральных центрах (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, Российская детская клиническая больница, НМИЦ здоровья детей, РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского) и ряде региональных медицинских организаций. Дальнейшее увеличение числа педиатрических трансплантаций зависит от эффективности выявления и маршрутизации таких пациентов из субъектов РФ. НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова постоянно взаимодействует с детскими больницами третьего уровня и с главными внештатными специалистами-педиатрами органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья для решения данного вопроса.

В РФ все пациенты с трансплантированными органами пожизненно обеспечиваются иммуносупрессивными препаратами за счет средств федерального бюджета по программе «14 высокочувствительных нозологий»; для реализации данной программы действует федеральный регистр. Обязанностью органов здравоохранения субъектов РФ в сфере охраны здоровья и центров трансплантации является обеспечить условия для регулярного контроля у трансплантированных пациентов концентрации иммуносупрессантов в крови и их консультирования специалистом, прошедшим дополнительное обучение для ведения такой категории пациентов.

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

- го 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. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году (X сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том IX. 2017 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2018. – С. 26–63.
 10. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году (XI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том X. 2018 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2019. – С. 46–85.
 11. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году (XII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том XI. 2019 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2020. – С. 52–93.
 12. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году (XIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том XII. 2020 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2021. – С. 22–63.
 13. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году (XIV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том XIII. 2021 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2022. – С. 38–72.

III. ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

15 ЛЕТ УСПЕШНОЙ РАБОТЫ КАФЕДРЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

*Готье С.В., Шевченко О.П., Цирульникова О.М.,
Шагидулин М.Ю., Гичкун О.Е.*

В 2023 году исполняется 15 лет со дня основания кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. История кафедры тесно связана с развитием трансплантологии в Российской Федерации.

Увеличение количества трансплантаций органов, открытие новых трансплантологических центров и развитие программ трансплантации и донорства органов в регионах России определяет необходимость в подготовке высококвалифицированных медицинских кадров, обладающих глубокими практическими и теоретическими знаниями в области трансплантологии и искусственных органов. На кафедре, первой в нашей стране, было введено преподавание дисциплины «Трансплантология и искусственные органы» в составе учебной программы «Лечебное дело» студентам 6-го курса Сеченовского университета. Клинической базой кафедры стало ведущее российское учреждение в области трансплантологии – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова). Для новой дисциплины было разработано методическое обеспечение курса. Результатом плодотворной работы большого коллектива авторов – сотрудников кафедры и НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова стали подготовка и издание учебника «Трансплантология и искусственные органы». Это единственное фундаментальное учебное издание, содержащее базовую информацию по основным разделам трансплантологии, искусственным органам, а также регенеративной медицине, рекомендованное студентам старших курсов медицинских вузов, а также специалистам, работающим не только в ведущих трансплантологических центрах страны, но и в различных лечебно-профилактических учреждениях.

Ежегодно на кафедре по дисциплине «Трансплантология и искусственные органы» проходят обучение более 1000 студентов.



Рис. 1. Кафедра трансплантологии и искусственных органов располагается на базе НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова

Со дня основания кафедрой руководит действительный член Российской академии наук профессор Сергей Владимирович Готье.



Рис. 2. Заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов, академик РАН С.В. Готье читает лекцию студентам

В настоящее время на кафедре работают 15 сотрудников профессорско-преподавательского состава: член-корреспондент РАН, 8 докторов и 5 кандидатов наук.

Эффективное сочетание практической работы и образовательной деятельности на базе современного научно-клинического центра позволяет

интегрировать новые возможности в сферу образования, науки и медицины, а именно:

- подготовка высококвалифицированных медицинских кадров, обладающих глубокими практическими и теоретическими знаниями;
- цифровизация процессов обучения;
- участие студентов в клинических и научно-практических конференциях, проводимых на базе НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова; в работе студенческого научного кружка;
- проведение студентами самостоятельных научных исследований под руководством ведущих ученых и клиницистов;
- создание дополнительных образовательных программ, мастер-классов.

Студенты, прошедшие обучение на кафедре, участвуют в публикации статей в высоко рейтинговых российских и зарубежных журналах, в работе студенческого научного кружка, клинической работе НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, поступают в ординатуру и аспирантуру.



Рис. 3. Учебный процесс в аудитории НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова для студентов Сеченовского университета

Плодотворное сотрудничество кафедры трансплантологии и искусственных органов Сеченовского университета с ведущим профильным научно-клиническим учреждением позволило создать обучающую платформу, способствующую подготовке высококвалифицированных кадров, развитию высокотехнологичной медицины, обеспечению доступной и качественной медицинской помощью граждан России.

РЕАЛИЗАЦИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ НА ПОРТАЛЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНЗДРАВА РОССИИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ АККРЕДИТАЦИИ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Великий Д.А.

В соответствии с Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» право на осуществление медицинской деятельности в Российской Федерации имеют лица, получившие медицинское или иное образование в российских организациях, осуществляющих образовательную деятельность, и прошедшие аккредитацию специалиста. Аккредитация специалиста – процедура определения соответствия лица, получившего медицинское, фармацевтическое или иное образование, требованиям к осуществлению медицинской деятельности по определенной медицинской специальности либо фармацевтической деятельности. Аккредитация специалиста проводится аккредитационной комиссией по окончании освоения им профессиональных образовательных программ медицинского образования или фармацевтического образования не реже одного раза в пять лет.

При этом педагогические и научные работники, имеющие сертификат специалиста либо прошедшие аккредитацию специалиста, осуществляющие практическую подготовку обучающихся в соответствии со статьей 82 Федерального закона от 29 декабря 2012 года № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», а также научные работники, имеющие сертификат специалиста либо прошедшие аккредитацию специалиста, осуществляющие научные исследования в сфере охраны здоровья, вправе осуществлять медицинскую деятельность. На педагогических и научных работников при осуществлении ими медицинской деятельности распространяются права, обязанности и ответственность медицинских работников.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 709н от 28 октября 2022 г. «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» определяет следующие категории граждан, в отношении которых проводится процедура аккредитации специалистов:

- лица, завершившие освоение основных профессиональных образовательных программ высшего медицинского образования и высшего фармацевтического образования – программ бакалавриата, программ специалитета, имеющих государственную аккредитацию, основных профессиональных образовательных программ среднего медицинского образования и среднего фармацевтического образования, имеющих государственную аккредитацию, а также лица, получившие медицинское или фармацевтическое образование (уровень бакалавриат, специалитет, среднее профессиональное образование) в иностранных организациях, осуществляющих образовательную деятельность, подлежат первичной аккредитации;
- лица, завершившие освоение основных профессиональных образовательных программ высшего медицинского образования и высшего фармацевтического образования – программ ординатуры, программ магистратуры, имеющих государственную аккредитацию, основных профессиональных образовательных программ иного высшего образования, имеющих государственную аккредитацию (немедицинское образование), и не имеющие стажа работы на должностях медицинских работников либо имеющие стаж работы на должностях медицинских работников менее пяти лет; лица, завершившие освоение дополнительных профессиональных программ – программ профессиональной переподготовки; лица, получившие медицинское, фармацевтическое или немедицинское образование в иностранных организациях, осуществляющих образовательную деятельность, а также лица, имеющие медицинское или фармацевтическое образование, не работавшие по своей специальности более пяти лет и завершившие освоение дополнительных профессиональных программ, проходят первичную специализированную аккредитацию;
- лица, завершившие освоение дополнительных профессиональных программ медицинского образования или фармацевтического образования – программ повышения квалификации, обеспечивающих непрерывное совершенствование профессиональных знаний и навыков в течение всей жизни, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение квалификации; лица, имеющие немедицинское образование, стаж работы на должностях медицинских работников более пяти лет и завершившие освоение дополнительных профессиональных программ – программ повышения квалификации в соответствии с видом профессиональной деятельности, допускаются к периодической аккредитации.

Периодическая аккредитация заключается в оценке портфолио, которое включает в себя отчет о профессиональной деятельности аккредитуемого, содержащий результаты работы в соответствии с выполняемой трудовой функцией за отчетный период, и сведения об освоении программ повышения квалификации, суммарный срок освоения которых не менее 144 часов, либо сведения об освоении программ повышения квалификации и сведения об образовании, подтвержденные на интернет-портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (за исключением сведений об освоении программ повышения квалификации), суммарный срок освоения которых не менее 144 часов, из них не менее 72 часов – сведения об освоении программ повышения квалификации.

При этом отчет о профессиональной деятельности аккредитуемого, который является педагогическим или научным работником, осуществляющим медицинскую деятельность в рамках практической подготовки обучающихся, согласовывается руководителем образовательной или научной организации (уполномоченным им заместителем), в которой аккредитуемый осуществляет профессиональную деятельность, или руководителем медицинской или фармацевтической организации (уполномоченным им заместителем), в которой аккредитуемый работает по совместительству.

Для допуска к процедуре периодической аккредитации профессорско-преподавательского состава профильных кафедр «трансплантологии и искусственных органов», смежных кафедр, на которых ведется преподавание дисциплины, и структурных подразделений образовательных организаций, реализующих дополнительные профессиональные программы в области трансплантологии, в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была разработана дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Основы трансплантологии и искусственных органов. Особенности методологии преподавания дисциплины» со сроком освоения 144 академических часа. Указанная программа прошла соответствующую экспертизу и была включена в перечень программ Портала непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Целью реализации дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Основы трансплантологии и искусственных органов. Особенности методологии преподавания дисциплины» является совершенствование имеющихся и получение новых знаний и компетенций, необходимых профессорско-преподавательскому составу профильных кафедр и педагогическим работникам для профессиональной деятельности в области подготовки специалистов, оказывающих медицинскую помощь по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)».

Освоение Программы направлено на удовлетворение образовательных и профессиональных потребностей, обеспечение соответствия квалифи-

кации профессорско-преподавательского состава профильных кафедр и педагогических работников меняющимся условиям профессиональной деятельности и социальной среды, совершенствование компетенций, необходимых для профессиональной деятельности, и повышение профессионального уровня в рамках имеющейся квалификации для подготовки специалистов, оказывающих медицинскую помощь по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)».

Содержание Программы построено в соответствии с модульным принципом, где учебными модулями являются рабочие программы «Органное донорство», «Клиническая иммунология в трансплантологии», «Клиническая трансплантация сердца, печени, почек» и «Особенности методологии преподавания дисциплины».

Программа может реализовываться частично с использованием дистанционных образовательных технологий. Обучение профессорско-преподавательского состава профильных кафедр и педагогических работников с применением дистанционных образовательных технологий осуществляется для изучения передового опыта, а также закрепления теоретических знаний, полученных при освоении программы повышения квалификации, и приобретения практических навыков и умений для их эффективного использования при исполнении своих должностных обязанностей в области подготовки специалистов, оказывающих медицинскую помощь по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)».

В первые месяцы реализации Программы слушателями циклов повышения квалификации стали более 50 сотрудников кафедр образовательных организаций, среди которых ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и другие.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России продолжает проведение на бюджетной основе циклов повышения квалификации для педагогических работников с целью прохождения ими процедуры периодической аккредитации. Обучение осуществляется с использованием функционала Портала непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (<https://edu.rosminzdrav.ru/>). Слушателями циклов могут стать сотрудники профильных кафедр «трансплантологии и искусственных органов», смежных кафедр, на которых ведется преподавание дисциплины, и структурных подразделений образовательных организаций, реализующих дополнительные профессиональные программы в области трансплантологии.

**IV. ПЛАНИРОВАНИЕ
И ЭКСПЕРТИЗА НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАТИЗАЦИИ
И ЦИФРОВИЗАЦИИ УЧЕТА НИР**

ПЛАНИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРТИЗА НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАТИЗАЦИИ И ЦИФРОВИЗАЦИИ УЧЕТА НИР

Стаханова Е.А., Шевченко О.П.

В настоящее время планирование научных исследований проводится в соответствии с базовыми нормативными документами и проходит в несколько этапов. При подготовке заявок особое внимание следует уделить созданию технологий, продуктов, отвечающих национальным интересам Российской Федерации и необходимых для существенного повышения качества жизни населения, и их соответствия типам приоритетов прикладных научных исследований в интересах медицины и здравоохранения. Департамент науки и инновационного развития здравоохранения Минздрава России проводит анализ соответствия тематик «базовым» или «приоритетным» направлениям.

В 2022 году актуализирован перечень приоритетных направлений научных исследований по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)» с учетом потребности практического здравоохранения в конкретных значимых результатах – медицинской продукции:

- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации сердца;
- создание персонализированных методов малоинвазивной диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов сердца;
- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации почки;
- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации печени;
- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации поджелудочной железы;
- совершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени, поджелудочной железы), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию реципиента;

- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации органов детям;
- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации легких;
- биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности сочетанной трансплантации органов при лечении тяжелых хронических заболеваний;
- хирургические техники, клинические аспекты прижизненного донорства органов и фрагментов органов, технологии реабилитации и улучшения качества жизни;
- технологии консервации, ревитализации, транспортировки, оценки жизнеспособности донорских органов для трансплантации;
- оптимизация и повышение эффективности модели донорства органов;
- исследования и разработки в области создания искусственных органов – систем вспомогательного кровообращения, изучение клинической эффективности при сердечной недостаточности и в качестве «моста» к трансплантации сердца;
- биомедицинские клеточные и бесклеточные продукты для стимуляции регенерационных процессов в поврежденных органах и тканях;
- персонализированные тканеинженерные медицинские продукты для замещения функций поврежденных или утраченных органов и тканевых структур;
- микро и/или наноструктурированные, композитные, полимерные, биополимерные материалы и тканеспецифические матрицы для тканевой инженерии и регенеративной медицины;
- микро- и наноразмерные системы доставки для клеточной, лекарственной, молекулярной и генной терапии;
- технологии трехмерного биопринтинга для мультифакторного анализа наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей;
- методы диагностики заболеваний с использованием анализа трехмерных наноструктур клеток и тканей.

Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 12.04.2013 № 327 «О единой государственной информационной системе учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения», заявки на НИР подаются в Единую государственную информационную систему учета результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения (далее – ЕГИСУ НИОКТР).

Следующим этапом проекты тем НИР направляются на экспертизу в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук» (далее – Российская академия наук, РАН) в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.12.2018

№ 1781. Эксперты РАН производят балльную оценку проекта научной темы (общая сумма – целое число от 0 до 100), которая в форме заключения РАН передается для хранения ЕГИСУ НИОКТР и может быть представлена главным распорядителям бюджетных средств и организациям по их запросу (Приказ Минобрнауки России от 18.01.2021 № 22 «Об утверждении Порядка проведения РАН оценки и подготовки им заключений по проектам тематики научных исследований, включаемых в планы научных работ, проектам планов научных работ организаций и образовательных организаций высшего образования...»).

Специально разработанные формы с дополнительной информацией о проектах тематик прикладных научных исследований и их ожидаемых результатах направляются в координационный центр исследований и разработок в области медицинской науки ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России (Приказ Минздрава России от 14.01.2022 № 12 «О координационном центре исследований и разработок в области медицинской науки») (рис.).

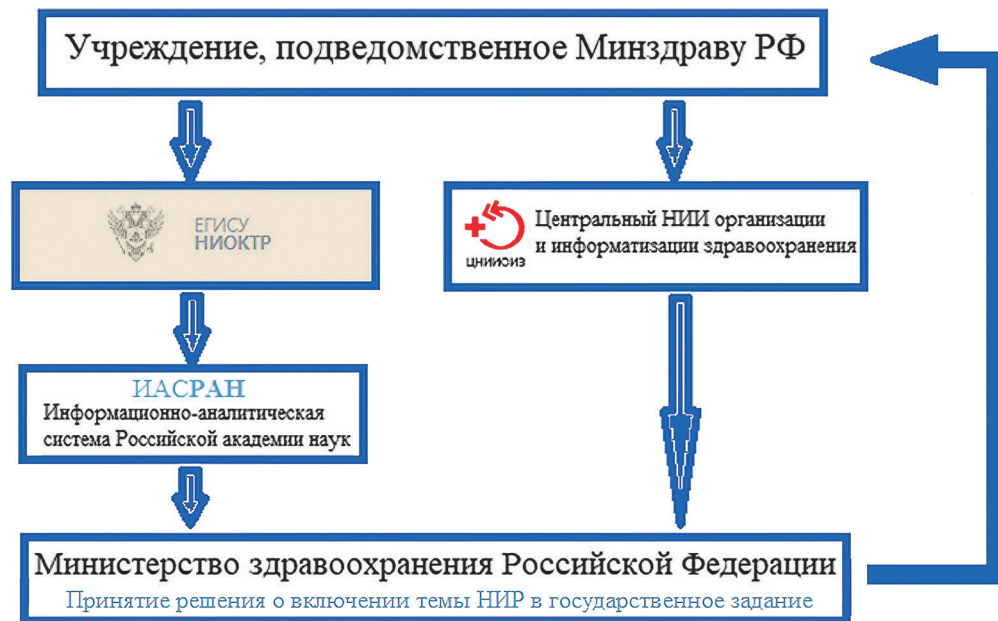


Рис. Схематическое изображение этапов экспертизы проектов научно-исследовательских работ

Столь многоступенчатая экспертиза проектов прикладных научных исследований призвана исключить проекты неактуальные, не обладающие научной новизной и практической значимостью для развития медицинской науки и практического здравоохранения, в том числе по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)».

**V. РЕЗУЛЬТАТЫ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ
«НМИЦ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА
В.И. ШУМАКОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ**

**Патенты изобретения и полезные модели
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
трансплантологии и искусственных органов
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, полученные в 2022 году**

Номер патента, свидетельства	Название
2764742	Изобретение «Способ подбора режима иммуносупрессии детям раннего возраста в отдаленном периоде после трансплантации печени» [Текст] / Курабекова Р.М., Цирульников О.М., Шевченко О.П., Пашкова И.Е., Гичкун О.Е., Бельченков А.А., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2021109883; заявл. 09.04.2021; опубл. 20.01.2022, Бюл. 2. Срок действия 09.04.2041 г.
210252	Полезная модель «Устройство управления потоком крови в экстракорпоральных системах вспомогательного кровообращения» [Текст] / Иткин Г.П., Бучнев А.С., Кулешов А.П., Дробышев А.А. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2021125527; заявл. 30.08.2021; Госрегистр 04.04.2022, опубл. 04.04.2022, Бюл. 10. Срок действия 30.08.2031 г.
2766727	Изобретение «Способ получения биологического образца для исследований методом сканирующей зондовой нанотомографии» [Текст] / Агапов И.И., Агапова О.И., Боброва М.М., Сафонова Л.А., Ефимов А.Е. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2020124900; заявл. 27.07.2020; Госрегистр 15.03.2022, опубл. 15.03.2022, Бюл. 8. Срок действия 27.07.2040 г.

Номер патента, свидетельства	Название
2769836	Изобретение «Способ получения биологического образца для исследования методом сканирующей зондовой нанотомографии» [Текст] / Агапов И.И., Агапова О.И., Боброва М.М., Сафонова Л.А., Ефимов А.Е. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2020124899; заявл. 27.07.2020; Госрегистр 06.04.2022, опубл. 06.04.2022, Бюл. 10. Срок действия 27.07.2040 г.
2772054	Изобретение «Способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда сердечного аллотрансплантата» [Текст] / Шевченко О.П., Шарапченко С.О., Великий Д.А., Гичкун О.Е., Можейко Н.П., Улыбышева А.А., Шевченко А.О., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2021109886; заявл. 09.04.2021; Госрегистр 16.05.2022, опубл. 16.05.2022, Бюл. 14. Срок действия 09.04.2041 г.
2774947	Изобретение «Биополимерный материал для клеточно-инженерных и/или тканеинженерных конструкций и способ его получения» [Текст] / Лозинский В.И., Кулакова В.К., Колосова О.Ю., Басок Ю.Б., Григорьев А.М., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2021111560; заявл. 22.04.2021; Госрегистр 24.06.2022, опубл. 24.06.2022, Бюл. 18. Срок действия 22.04.2041 г.
2780280	Изобретение «Способ диагностики бактериемии, ассоциированной с грамотрицательными микроорганизмами, у реципиентов сердца и легких» [Текст] / Шарапченко С.О., Гичкун О.Е., Великий Д.А., Габриэлян Н.И., Марченко А.В., Шевченко О.П., Шевченко А.О., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2021133356; заявл. 17.11.2021; Госрегистр 21.09.2022, опубл. 21.09.2022, Бюл. 27. Срок действия 17.11.2041 г.

Номер патента, свидетельства	Название
2780662	Изобретение «Способ диагностики бактериемии, ассоциированной с грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов после трансплантации сердца и легких» [Текст] / Шарапченко С.О., Гичкун О.Е., Великий Д.А., Габриэлян Н.И., Марченко А.В., Шевченко О.П., Шевченко А.О., Готье С.В. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2021133355; заявл. 17.11.2021; Госрегистр 28.09.2022, опубл. 28.09.2022, Бюл. 28. Срок действия 17.11.2041 г.

**Положительное решение о выдаче патента
на изобретение на заявку, поданную в 2022 году**

Номер заявки	Название
2022120782	Способ хирургического лечения ложной аневризмы бедренной артерии / Готье С.В., Захаревич В.М., Халилулин Т.А., Закирьянов А.Р., Кирьяков К.С., Сухачев А.А., Гольц А.М., Поздняков О.А., Иванов Д.С., МIRONKOV Б.Л., Рядовой И.Г., Изотов Д.А., Азоев Э.Т., Саховский С.А., Попцов В.Н. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU).
2019103277	«Проточный биореактор для культивирования биоинженерных конструкций» [Текст] / авторы: Басок Ю.Б., Григорьев А.М., Василец В.Н., Севастьянов В.И. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU).

**VI. ПЕРЕЧЕНЬ ДЕЙСТВУЮЩИХ
ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ
по защите докторских
и кандидатских диссертаций
по специальности
«трансплантология
и искусственные органы»
с указанием диссертационных
работ, защищенных в 2022 г.**

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ ДСТИО 001.21

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

Полномочия совета утверждены распоряжением Правительства Российской Федерации от 31 августа 2020 года и подтверждены приказом Министерства науки и высшего образования РФ от 11 ноября 2020 г. № 1398.

Номенклатура научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденная приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 г. № 118:

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы (медицинские науки, биологические науки).

В диссертационном совете ДСТИО 001.21 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, 5 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Великий Дмитрий Алексеевич

«МикроРНК и протеомные биомаркеры у реципиентов сердца: клиническое значение и диагностическая эффективность»

3.1.14 – 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: член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор Шевченко А.О.

Кузнецова Евгения Геннадьевна

«Экспериментальные подходы к созданию биосовместимых систем чрескожной доставки лекарственных веществ»

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

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.

Воронов Денис Викторович

«Доноры печени с расширенными критериями: клинико-лабораторное и морфологическое исследование»

3.1.14 – 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 РАН Минина М.Г.

Зубенко Степан Игоревич

«Трансплантация печени при портальном тромбозе»

3.1.14 – 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.

Лепшокова Марина Халисовна

«Функциональные параметры донорского сердца в долгосрочном прогнозе трансплантации»

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

3.1.20 – кардиология.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа выполнена в Федеральном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Космачева Е.Д.

Полторак Александр Евгеньевич

«Прогнозирование исхода сепсиса у пациентов с различными заболеваниями и реципиентов солидных органов: роль факторов врожденного иммунитета»

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: д. м. н. Савочкина А.Ю.

Щеглов Николай Евгеньевич

«Оптимизация хирургических методов удаления нефункционирующего трансплантата почки»

3.1.14 – 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. Трушкин Р.Н.

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ 72.1.014.01 (Д 850.010.02)

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

В диссертационном совете 72.1.014.01 (Д 850.010.02) при ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» по специальности **«трансплантология и искусственные органы»** защищены 2 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 3 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Губарев Константин Константинович

«Оптимизация межрегиональной и межведомственной системы координации посмертного донорства органов и тканей человека»

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна». Научный консультант: член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор Восканян Сергей Эдуардович.

Дмитриев Илья Викторович

«Совершенствование технологии пересадки и методов исследования кровоснабжения и функции панкреатодуоденального трансплантата при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы»

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный консультант: д. м. н. Пинчук Алексей Валерьевич.

Каллагов Таймураз Эльбрусович

«Использование субоптимальных доноров для трансплантации легких»

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный руководитель: академик РАН, д. м. н., профессор Хубутия Могели Шалвович.

Малиновская Юлия Олеговна

«Клиническое и прогностическое значение поздней дисфункции трансплантата печени»

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Научный руководитель: д. м. н., профессор Мойсюк Ян Геннадиевич.

Хубутия Бидзина Зурабович

«Трансплантация почки у пациентов старшей возрастной группы с отягощенным урологическим анамнезом»

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Научный руководитель: академик РАН, д. м. н., профессор Хубутия Могели Шалвович.

**VII. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
«ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ»,
ЗАЩИЩЕННЫХ В 2022 г.
в диссертационном совете
ДСТИО 001.21 при ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр
трансплантологии и искусственных
органов имени академика
В.И. Шумакова» Минздрава России**

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

МИКРОРНК И ПРОТЕОМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Великий Д.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.

В настоящее время единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности является трансплантация сердца. Значительные достижения в области хирургической техники и совершенствование иммуносупрессивной терапии позволили увеличить выживаемость и улучшить качество жизни реципиентов сердца. Основной целью ведения пациентов после трансплантации сердца является предотвращение развития посттрансплантационных осложнений наряду с минимизацией дозы иммуносупрессивных препаратов [Готье С.В. и соавт., 2014].

В раннем послеоперационном периоде и в течение первого года жизни после трансплантации основным патологическим фактором, ограничивающим выживаемость реципиентов сердца, является острое клеточное и острое антителоопосредованное (гуморальное) отторжение трансплантата. Одним из основных факторов, негативно влияющих на отдаленный прогноз у реципиентов сердца, является васкулопатия трансплантата, которая по своей природе является проявлением хронического отторжения и характеризуется диффузным протяженным концентрическим стенозом стенок коронарных артерий трансплантированного сердца [Шумаков В.И., 2008]. Формированию фиброза миокарда и развитию субклинической хронической сердечной недостаточности у реципиентов сердца способствуют острое и хроническое отторжение трансплантата, а также ряд сопутствующих заболеваний, среди которых артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром и другие [Шевченко А.О. и соавт., 2018].

Для обеспечения длительного функционирования трансплантированного органа необходимы ранняя диагностика осложнений и назначение

своевременного лечения [Crespo-Leiro M.G. et al., 2017]. Стандартом для верификации и определения характера патологии трансплантированного сердца (острое отторжение, фиброз) является эндомикардиальная биопсия (ЭМБ), которая выполняется после трансплантации в сроки, предусмотренные протоколом, а также при проявлении признаков нарушения функции трансплантата [Готье С.В. и соавт., 2014]; патология коронарных артерий верифицируется при коронароангиографическом исследовании [Миронков Б.Л. и соавт., 2014] Ограничения и риски, связанные с применением инвазивных методов, особенно при их многократном применении, послужили стимулом к поиску и разработке неинвазивных и/или малоинвазивных методов скрининга и диагностики посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца [Oh K.T. et al., 2021].

В последние два десятилетия было доказано участие ряда протеомных биомаркеров в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных сердечной недостаточностью и у пациентов с трансплантированным сердцем, а также возможность их использования для прогнозирования, диагностики и оценки риска острого отторжения (ST2, sCD30, sCD40L и др.), болезни коронарных артерий (гомоцистеин, PlGF, PAPP-A и др.), фиброза сердечного трансплантата (галектин-3, NT-proBNP) [Шевченко О.П. и соавт., 2015; Kransdorf E.P., Kobashigawa J.A., 2017; van Gelder T., 2017; Starling R.C. et al., 2017; Savic-Radojevic A. et al., 2017]. Результаты анализа биомаркеров посттрансплантационных осложнений могут быть полезны для снижения числа инвазивных вмешательств у реципиентов сердца, в то же время ограничение их эффективности определяется многофакторностью поражения трансплантата и неспецифичностью каждого биомаркера, в связи с чем более эффективными представляются мультимаркерные тесты.

Качественно новым шагом в ранней диагностике осложнений после трансплантации явилось исследование потенциальных биомаркеров на дотрансляционном уровне. Отдельную группу сигнальных молекул, рассматриваемых в качестве перспективных кандидатов на роль биомаркеров посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца, составляют микроРНК – малые некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов и играющие важную роль в регуляции функций как здоровых, так и поврежденных клеток. Результаты недавних исследований показывают значение микроРНК при сердечно-сосудистых заболеваниях [Galluzzo A. et al., 2021; Ali Sheikh M.S. et al., 2021] и остром отторжении трансплантированных органов [Novák J. et al., 2021; Di Francesco A. et al., 2018]. Однако исследований, посвященных изучению роли и диагностической значимости микроРНК при развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца, как и других солидных органов, в настоящее время опубликовано крайне мало.

Цель исследования

Определить клиническое значение экспрессии микроРНК в плазме крови реципиентов сердца и диагностическую эффективность сочетания до- и посттранскрипционных биомаркеров при патологии сердечного трансплантата.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать уровень экспрессии микроРНК – miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424, в плазме крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью и определить связь величины экспрессии микроРНК с клиническими и лабораторными данными.
2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью – потенциальных реципиентов сердца, определить связь величины экспрессии микроРНК в плазме крови с концентрацией протеомных биомаркеров, значимых при развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов солидных органов.
3. Охарактеризовать уровень экспрессии микроРНК в плазме крови реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации и определить связь величины экспрессии микроРНК с клиническими и лабораторными данными, а также с концентрацией протеомных биомаркеров, значимых при развитии посттрансплантационных осложнений.
4. Провести сравнительный анализ величины экспрессии miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424 у реципиентов с наличием морфологических признаков острого отторжения трансплантата и без таковых и выявить показатели, уровень экспрессии которых связан с острым отторжением трансплантата.
5. Оценить диагностическую эффективность miR-101 и miR-27, а также их сочетаний, с оценкой концентрации протеомного биомаркера отторжения ST2, – при остром отторжении трансплантированного сердца.
6. Охарактеризовать связь уровня экспрессии микроРНК в плазме крови реципиентов сердца с наличием ангиографических признаков поражения коронарных артерий пересаженного сердца и оценить диагностическую эффективность miR-339 в отношении стенотических повреждений коронарных артерий пересаженного сердца.
7. Охарактеризовать связь уровня экспрессии микроРНК – miR-27, miR-101, miR-142, miR-339, miR-424, и концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца с наличием морфологических признаков фиброза миокарда трансплантата.
8. Оценить диагностическую эффективность miR-27 и miR-339 у реципиентов сердца в отношении фиброза миокарда трансплантата и комплексных тестов на основе сочетания микроРНК и галектина-3.

Научная новизна

Впервые выявлены и охарактеризованы изменения профиля экспрессии микроРНК (miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424) у больных хронической сердечной недостаточностью и реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.

Новыми являются данные о корреляции уровня циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью и реципиентов сердца с концентрацией протеомных биомаркеров посттрансплантационных осложнений: галектина-3 (miR-339), MCP-1 (miR-27), PlGF (miR-101, miR-27), ST2 (miR-27) и PAPP-A (miR-101).

Разработаны и валидированы ряд неинвазивных тестов для диагностики патологии сердечного трансплантата, основанных на сочетании молекулярно-генетических (miR-101, miR-27, miR-339) и протеомных (ST2, галектин-3) биомаркеров.

Установлена связь между изменением уровня экспрессии miR-101, miR-27 и верифицированным острым отторжением трансплантированного сердца. Впервые рассчитана диагностическая эффективность miR-101 и miR-27, а также комплексных тестов, основанных на сочетании микроРНК и протеомного биомаркера ST2 при остром отторжении, остром клеточном отторжении трансплантата.

Новыми являются данные о связи между уровнем экспрессии miR-339 и наличием стенотического поражения коронарных артерий трансплантированного сердца. Доказана диагностическая эффективность miR-339 при хроническом отторжении сердечного трансплантата.

Впервые установлена связь между уровнем циркулирующих miR-27, miR-339 и верифицированным фиброзом миокарда у реципиентов сердца; определена диагностическая эффективность микроРНК, а также комплексных тестов на основе miR-27, miR-339 и галектина-3 в отношении фиброза миокарда трансплантата.

Теоретическая и практическая значимость

Данные о профиле экспрессии микроРНК и изменении уровня циркулирующих miR-101, miR-27 и miR-339 у реципиентов сердца, а также связи этих показателей с клиническими, лабораторными параметрами и концентрацией протеомных биомаркеров посттрансплантационных осложнений, указывают на возможное участие этих микроРНК в регуляции гомеостаза у реципиентов сердца и служат основой концепции для разработки новых подходов к диагностике и лечению патологии сердечного трансплантата.

Контроль уровня циркулирующих микроРНК может быть полезным для оценки состояния пациентов после трансплантации сердца.

Разработанный неинвазивный способ диагностики острого отторжения трансплантата у реципиентов сердца, основанный на совместном определе-

нии величины экспрессии miR-101 и концентрации ST2, может иметь практическое значение при наблюдении реципиентов после трансплантации.

Измерение уровня экспрессии miR-339 может быть использовано в качестве скринингового лабораторного индикатора для выявления реципиентов сердца с риском развития стенотического поражения коронарных артерий трансплантата.

Перспективы практического использования имеют выявленная диагностическая эффективность miR-27 при развитии фиброза миокарда трансплантированного сердца, а также повышение диагностических характеристик miR-27 в комбинации с измерением концентрации галектина-3.

Применение диагностических тестов на основе микроРНК и протеомных биомаркеров у реципиентов сердца может потенциально сократить частоту инвазивных диагностических вмешательств или частично заменить их, что расширит возможности персонализированного подхода к ранней диагностике посттрансплантационных осложнений и тактике послеоперационного ведения пациентов.

Методология и методы исследования

В исследовании представлены результаты анализа уровня экспрессии пяти микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) в плазме крови у пациентов с хронической сердечной и дыхательной недостаточностью в терминальной стадии и у реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации. Охарактеризована связь уровня экспрессии микроРНК с клиническими и лабораторными показателями, а также с концентрацией протеомных биомаркеров до и после трансплантации; исследована зависимость величины экспрессии микроРНК и протеомных биомаркеров от наличия посттрансплантационных осложнений, выявленных на основании гистологических и иммуногистохимических исследований образцов эндомикардиальных биоптатов и результатов коронароангиографии. Для определения уровней экспрессии микроРНК был применен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для определения уровней протеомных биомаркеров использован иммуноферментный анализ в различных модификациях. Для анализа и обобщения результатов настоящего исследования применялись методы параметрической и непараметрической статистики, что обусловлено особенностями распределения значений исследуемых величин.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Величина экспрессии miR-27, miR-339 и miR-424 в плазме крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью выше, чем у здоровых лиц. Изменения профиля экспрессии микроРНК не специфичны для сердечно-сосудистых заболеваний: у пациентов с хро-

- нической дыхательной недостаточностью уровень циркулирующих miR-27, miR-339 и miR-424 также выше, чем у здоровых и не отличается от такового у потенциальных реципиентов сердца.
2. У реципиентов сердца изменение экспрессии отдельных микроРНК в плазме крови коррелирует с патологией сердечного трансплантата, верифицированной по данным эндомиокардиальной биопсии (острое отторжение, фиброз миокарда) и коронароангиографического исследования (стенотическое поражение коронарных артерий трансплантата) и может служить основой малоинвазивных тестов для скрининга посттрансплантационных осложнений и персонализированной коррекции протокола инвазивных вмешательств.
 3. Комплексный анализ молекулярно-генетических (микроРНК) и протеомных биомаркеров, с учетом рассчитанных диагностически значимых пороговых значений всех показателей, повышает диагностическую эффективность микроРНК при патологии сердечного трансплантата.
 4. Для острого отторжения транспантированного сердца характерно снижение экспрессии miR-101 и miR-27 при повышении уровня ST2 в плазме крови. Сочетание этих параметров диагностически эффективно при остром отторжении трансплантата: дуплексный тест на miR-101 и ST2 позволяет выявить пациентов с риском острого клеточного отторжения, в 4 раза превышающим таковой у остальных реципиентов.
 5. У реципиентов с величиной экспрессии miR-339 ниже $-7,9$ отн. ед. в 6 раз увеличен риск выявления при ангиографическом исследовании стенотического поражения коронарных артерий пересаженного сердца.
 6. Диагностически эффективным малоинвазивным тестом при фиброзе миокарда транспантированного сердца является комплексное исследование в плазме крови miR-27 и галектина-3.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении и лаборатории иммунологического мониторинга Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); в лечеб-

но-диагностической работе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Материалы и методы исследования

В исследование включены 152 пациента в возрасте от 4 до 74 (в среднем 42 ± 13) лет, из них 105 (69%) – мужчин и 47 (31%) – женщин, среди них 83 пациента с хронической сердечной недостаточностью, которым в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Кроме того, обследованы 69 пациентов с хронической дыхательной недостаточностью и 12 здоровых лиц, достоверно не отличавшихся по возрасту и гендерной принадлежности от основной группы.

Отбор больных, их обследование и лечение проводились в специализированных отделениях НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова: кардиологическом отделении (зав. отделением – д. м. н. Н.Н. Колоскова), отделениях кардиохирургических № 1 (зав. отделением – д. м. н., профессор Р.Ш. Саитгареев), № 3 (зав. отделением – д. м. н. В.М. Захаревич) и хирургическом отделении № 3 (зав. отделением – к. м. н. И.В. Пашков).

Все пациенты, имеющие показания к трансплантации сердца, проходили плановое обследование согласно протоколу ведения пациентов в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и Национальным клиническим рекомендациям «Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения». Плановое обследование после трансплантации включало клинический осмотр, термометрию, общеклинический и биохимический анализ крови, определение концентрации такролимуса, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографическое исследование, вирусологическое и бактериологическое исследования, биопсию миокарда, ежегодное коронароангиографическое исследование.

Стандартная схема иммуносупрессивной терапии у реципиентов сердца после трансплантации состояла из сочетания следующих препаратов: ингибиторов кальциневрина (такролимус), цитостатиков (микофенолат мофетил или микофеноловая кислота) и преднизолона. Дозы препаратов подбирались индивидуально, при этом дозировка преднизолона рассчитывалась с учетом сроков, прошедших после трансплантации, и наличия эпизодов отторжения трансплантата в анамнезе.

Пациенты с хронической дыхательной недостаточностью проходили плановое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества, которое включало физикальное исследование, оценку динамики изменений общих и биохимических показателей крови, общего анализа мочи и коагулограммы. Инструментальные методы исследования включали: компьютерную томографию и рентгенографию органов грудной клетки, электро- и эхокардиографию, бронхоскопию и спирометрию для оценки функции внешнего дыхания.

Верификация острого отторжения и фиброза миокарда трансплантированного сердца осуществлялась по данным исследования образцов эндомиокардиальных биоптатов. ЭМБ проводилась в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (зав. отделением д. м. н., профессор Б.Л. МIRONKOV) путем трансвенозного доступа из полости правого желудочка сердца. Процедура проводилась в раннем послеоперационном периоде и после выписки пациента из стационара, согласно протоколу ведения реципиентов сердца, или по показаниям в соответствии с рекомендациями Российского трансплантологического общества. Полученный материал подлежал дальнейшему гистологическому и иммуногистохимическому исследованию в патологоанатомическом отделении (зав. отделением д. м. н. Н.П. Можейко).

На основании коронароангиографического исследования выявлялось стенотическое поражение коронарных артерий и оценивались локализация и степень сужения в каждой из ветвей. Коронароангиография выполнялась ежегодно или по показаниям в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (зав. отделением д. м. н., профессор Б.Л. МIRONKOV).

Материалом для исследования уровня циркулирующих микроРНК и концентрации протеомных биомаркеров служили образцы периферической крови пациентов, которые собирали в одноразовые пробирки с антикоагулянтом этилендиаминуксусной кислотой (ЭДТА), от 1 до 4 (в среднем 1,22) образцов от каждого пациента.

Уровень экспрессии панели из пяти микроРНК (miR-101, miR-142, miR-27, miR-339 и miR-424) измеряли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью наборов реагентов SerumPlasma (Qiagen, США). Интенсивность экспрессии микроРНК рассчитывалась по $2^{-\Delta Ct}$ методу и выражалась в относительных единицах, эквивалентных $\log_2(2^{-\Delta Ct})$, где ΔCt – рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39.

Определение концентрации протеомных биомаркеров – ST2, галектина-3, VEGF-A, PlGF, MCP-1 и sCD40L, проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay (США), Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия), Simplex ProcartaPlex™ (Affymetrix, США).

Статистический анализ результатов настоящей работы проведен с помощью статистического пакета программ Statistica v. 13.0 (StatSoftInc, США) и MEDCALC 12.7.5.0 (MedCalc software, Бельгия). Выбор статистических критериев (непараметрической статистики) обусловлен типом анализируемых данных (при сравнении независимых переменных применялся U-критерий Манна–Уитни). Для оценки связи качественных и количественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Значения непараметрических данных выражены медианой и интерквартильным размахом [25–75%]. Показатели параметрических дан-

ных представлены в виде верхней и нижней границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для всех критериев и тестов двусторонний уровень обозначения статистической значимости выбран $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ уровня экспрессии микроРНК в плазме крови пациентов с хронической сердечной и дыхательной недостаточностью

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (64 мужчины и 19 женщин, возраст от 16 до 71, 48 ± 11 лет) основными заболеваниями, определившими показания к ТС, стали: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – у 50 (60%) пациентов; ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 30 (36%) пациентов; прочие патологии – у 3 (4%) пациентов, в том числе гипертрофическая кардиомиопатия и приобретенные пороки сердца. Группы сравнения составили 69 пациентов с хронической дыхательной недостаточностью (41 мужчин и 28 женщин, возраст от 4 до 74, 35 ± 13 лет), основными заболеваниями у которых были: у 25 (36%) пациентов – муковисцидоз, у 17 (25%) – хроническая обструктивная болезнь легких и эмфизема, у 12 (17%) – легочная артериальная гипертензия, у 9 (13%) – легочный фиброз различной этиологии и у 6 (9%) пациентов – прочие патологии, среди которых бронхоэктатическая болезнь легких и лимфангиолейомиоматоз (рис. 1). А также здоровые лица ($n = 12$), достоверно не отличающиеся по возрасту и гендерной принадлежности от основной группы.

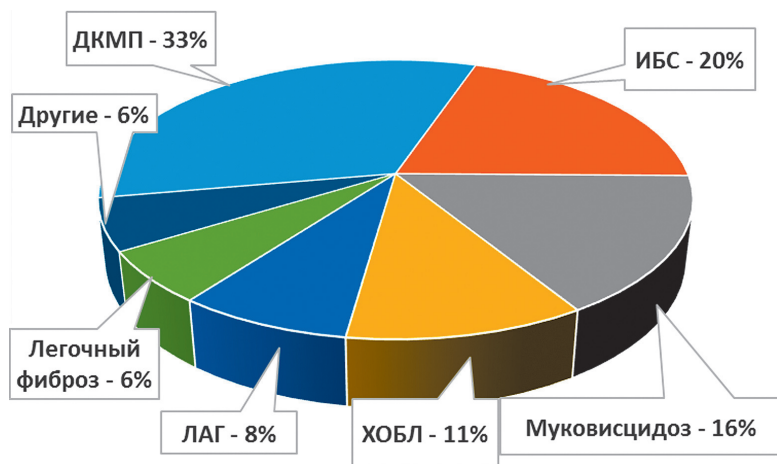


Рис. 1. Распределение основных заболеваний, послуживших причиной развития хронической сердечной или дыхательной недостаточности: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью уровень экспрессии трех из пяти исследуемых микроРНК – miR-27, miR-339 и miR-424 оказался достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p = 0,05$, $p = 0,0001$ и $p = 0,003$ соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК
у пациентов, страдающих хронической сердечной
недостаточностью, и здоровых лиц**

МикроРНК (отн. ед.)	Здоровые лица	Пациенты с ХСН	Достоверность, р
miR-101	-5,66 [-6,85; -4,97]	-4,29 [-6,86; -3,21]	0,08
miR-142	-7,39 [-10,26; -6,36]	-7,35 [-8,19; -6,25]	0,77
miR-27	-6,40 [-7,29; 5,24]	-5,30 [-6,37; -1,22]	0,05
miR-339	-11,14 [-11,75; -11,03]	-6,06 [-7,89; -4,86]	0,0001
miR-424	-8,30 [-9,34; -7,41]	-5,46 [-7,54; -1,46]	0,003

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью уровень экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 не различался у мужчин и женщин ($p = 0,93$, $p = 0,98$, $p = 0,63$, $p = 0,97$ и $p = 0,26$ соответственно). Показатели экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 не зависели от возраста пациентов ($r = -0,304$, $p = 0,16$; $r = -0,236$, $p = 0,35$; $r = -0,361$, $p = 0,08$; $r = 0,146$, $p = 0,44$ и $r = -0,054$, $p = 0,82$ соответственно).

Выявленные особенности профиля экспрессии микроРНК не являются специфическими для сердечно-сосудистых заболеваний: величина экспрессии miR-27, miR-339, miR-424 у потенциальных реципиентов легких также превышает уровень у здоровых лиц (табл. 2).

Уровень экспрессии пяти исследуемых микроРНК – miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 в плазме крови потенциальных реципиентов сердца и потенциальных реципиентов легких достоверно не различался ($p = 0,63$, $p = 0,26$, $p = 0,52$, $p = 0,81$ и $p = 0,051$ соответственно).

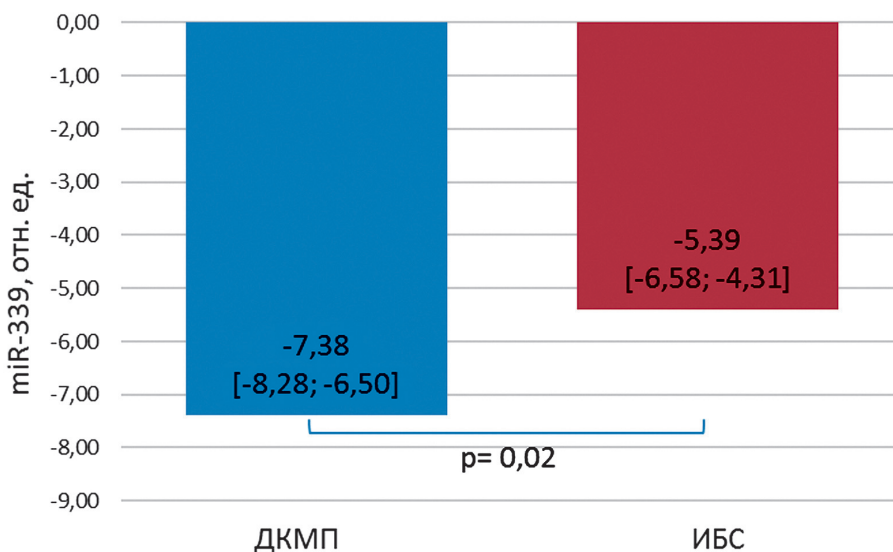
Достоверных различий в уровне экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-424 в зависимости от исходного диагноза: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), послужившего причиной развития хронической сердечной недостаточности не выявлено ($p = 0,6$, $p = 0,52$, $p = 0,57$ и $p = 0,12$ соответственно). Уровень экспрессии

Таблица 2

**Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК
у пациентов, страдающих хронической дыхательной
недостаточностью, и здоровых лиц**

МикроРНК (отн. ед.)	Здоровые лица	Пациенты с ХДН	Достоверность, р
miR-101	-5,66 [-6,85; -4,97]	-4,66 [-6,49; -4,03]	0,056
miR-142	-7,39 [-10,26; -6,36]	-6,69 [-8,14; -4,77]	0,29
miR-27	-6,40 [-7,29; 5,24]	-3,83 [-5,46; -2,77]	0,003
miR-339	-11,14 [-11,75; -11,03]	-6,36 [-10,01; -3,30]	0,01
miR-424	-8,3 [-9,34; -7,41]	-6,75 [-8,37; -5,50]	0,04

miR-339 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, причиной развития которой была ишемическая болезнь сердца, был достоверно выше, чем у пациентов, у которых была диагностирована дилатационная кардиомиопатия (рис. 2).



**Рис. 2. Уровень экспрессии miR-339 у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью в зависимости от исходного диагноза:
ДКМП и ИБС**

Проведен анализ корреляционной связи уровня экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 в плазме крови пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, с содержанием следующих протеомных биомаркеров, значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений: стимулирующий фактор роста (ST2), галектин-3, фактор роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), плацентарный фактор роста (PLGF), хемоаттрактантный белок макрофагов (MCP-1), растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L).

Установлено, что величина экспрессии miR-339 имела обратную корреляцию с концентрацией галектина-3 ($r = -0,519$, $p = 0,03$). Уровень экспрессии miR-101 имел прямую корреляцию с концентрацией PLGF-1, а уровень экспрессии miR-27 – обратную корреляцию с концентрацией MCP-1 ($r = 0,783$, $p = 0,01$ и $r = -0,717$, $p = 0,03$ соответственно) (рис. 3).

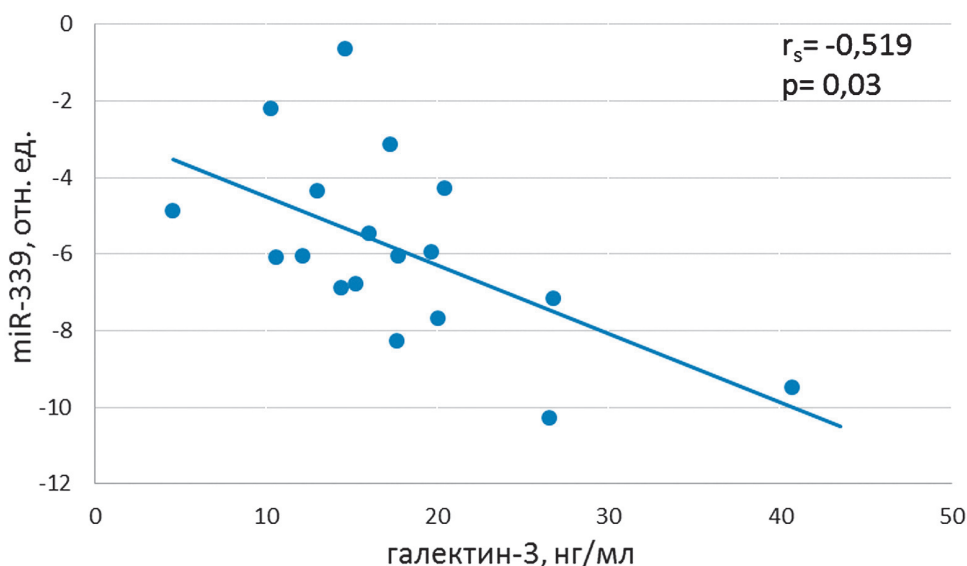


Рис. 3. Корреляционная связь уровня экспрессии miR-339 и концентрации галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Результаты, представленные в настоящем разделе, показывают, что у потенциальных реципиентов сердца величина экспрессии miR-27, miR-339, miR-424 достоверно выше в сравнении со здоровыми. Выявленные особенности профиля экспрессии микроРНК не являются специфическими для сердечно-сосудистых заболеваний: достоверное увеличение экспрессии тех же микроРНК – miR-27, miR-339, miR-424 в сравнении со здоровыми лицами выявлено у больных с хронической дыхательной недостаточностью. Более того, величина этих показателей у больных сердечной и дыха-

тельной недостаточностью достоверно не различается. Уровни экспрессии исследованных микроРНК не зависят от пола и возраста потенциальных реципиентов сердца. Величина экспрессии miR-339 достоверно выше у потенциальных реципиентов сердца, причиной развития тяжелой хронической сердечной недостаточности у которых явилась ишемическая болезнь сердца, нежели у больных с дилатационной кардиомиопатией. Установлено, что величина экспрессии микроРНК в плазме крови потенциальных реципиентов сердца коррелирует с концентрацией протеомных биомаркеров: воспаления – MCP-1 (miR-27), фиброза – галектин-3 (miR-339) и неоангиогенеза – PlGF (miR-101).

Анализ уровня экспрессии микроРНК в плазме крови реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации

Период наблюдения реципиентов сердца после трансплантации включал: ранний период – первый месяц после ТС (медиана 35 [15; 69] суток) и отдаленный период – спустя год и более после ТС (медиана 404 [346,7; 783,5] суток).

У реципиентов сердца в ранние сроки после трансплантации уровень экспрессии miR-101, miR-339 и miR-424 достоверно ниже, чем у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($p = 0,05$, $p = 0,009$ и $p = 0,02$ соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ экспрессии микроРНК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и реципиентов сердца в ранние сроки после трансплантации

МикроРНК (отн. ед.)	Пациенты с ХСН	Реципиенты сердца (ранние сроки после ТС)	Достоверность, р
miR-101	–4,29 [–6,86; –3,21]	–6,41 [–9,09; –3,73]	0,05
miR-142	–7,35 [–8,19; –6,25]	–7,03 [–8,35; –6,01]	0,89
miR-27	–5,3 [–6,37; –1,22]	–5,28 [–6,24; –3,56]	0,93
miR-339	–6,06 [–7,89; –4,86]	–9,91 [–11,29; –5,94]	0,009
miR-424	–5,46 [–7,54; –1,46]	–7,21 [–8,25; –6,13]	0,02

При этом величина экспрессии всех пяти микроРНК – miR-101, miR-142, miR-27, miR-339 и miR-424 у реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации достоверно не различалась (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ экспрессии микроРНК у реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации

МикроРНК (отн. ед.)	Реципиенты сердца (ранние сроки после ТС)	Реципиенты сердца (отдаленные сроки после ТС)	Достоверность, р
miR-101	-6,41 [-9,09; -3,73]	-6,03 [-7,27; -4,47]	0,25
miR-142	-7,03 [-8,35; -6,01]	-6,52 [-7,39; -5,09]	0,19
miR-27	-5,28 [-6,24; -3,56]	-3,29 [-5,16; -1,65]	0,06
miR-339	-9,91 [-11,29; -5,94]	-9,02 [-10,56; -5,80]	0,44
miR-424	-7,21 [-8,25; -6,13]	-6,41 [-7,60; -5,50]	0,13

У реципиентов сердца уровень экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 не различался у мужчин и женщин ($p = 0,69$, $p = 0,15$, $p = 0,87$, $p = 0,35$ и $p = 0,06$ соответственно). Показатели экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 не зависели от возраста реципиентов ($r = -0,155$, $p = 0,21$; $r = -0,166$, $p = 0,27$; $r = -0,079$, $p = 0,52$; $r = -0,069$, $p = 0,58$ и $r = -0,114$, $p = 0,36$ соответственно). Не выявлено достоверных различий в уровне экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 у реципиентов сердца в зависимости от исходного диагноза: дилатационная кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца, послужившего причиной развития хронической сердечной недостаточности ($p = 0,88$, $p = 0,92$, $p = 0,45$, $p = 0,73$ и $p = 0,38$ соответственно).

При изучении связи величины экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 в плазме крови реципиентов сердца после трансплантации с биохимическими показателями крови установлено, что miR-101 имел обратную корреляцию с содержанием аспартатаминотрансферазы ($r = -0,629$, $p = 0,004$); miR-27 – с содержанием аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы ($r = -0,457$, $p = 0,049$; $r = -0,507$, $p = 0,027$; $r = -0,618$, $p = 0,043$ соответственно); miR-339 имел прямую корреляционную связь с содержанием мочевины ($r = 0,474$, $p = 0,040$). При этом уровень экспрессии всех пяти исследуемых микроРНК не был связан с другими биохимическими показателями: липидного обмена, воспаления, уровнем глюкозы и др.

У реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации величина экспрессии miR-27 имела обратную корреляцию с концентрацией ST2 ($r = -0,585$, $p = 0,02$). Показана прямая корреляция величины экспрессии miR-27 с концентрацией PIGF-1 и обратная корреляция величины экспрессии miR-101 с концентрацией PAPP-A ($r = 0,847$, $p = 0,02$ и $r = -0,557$, $p = 0,05$ соответственно) (рис. 4).

В настоящем разделе показано, что у реципиентов сердца уровень экспрессии miR-101, miR-339 и miR-424 достоверно ниже, чем у пациентов

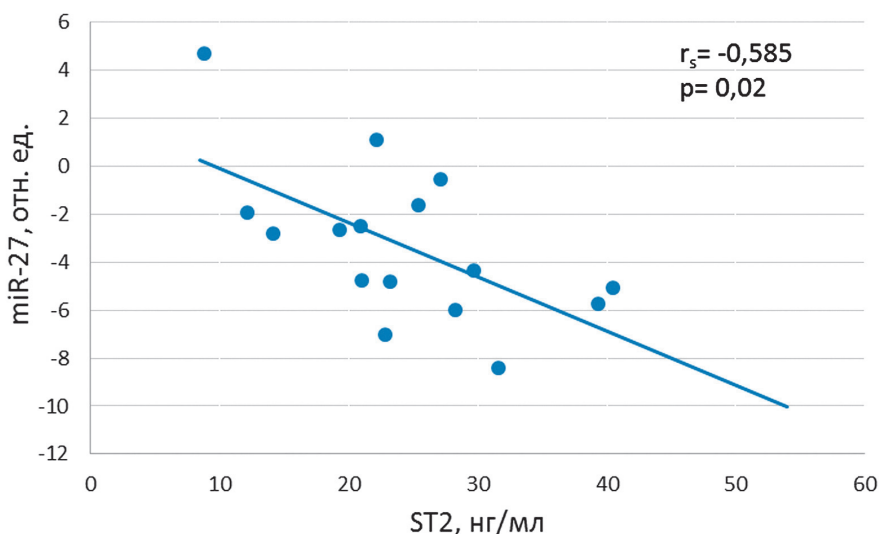


Рис. 4. Корреляционная связь уровня экспрессии miR-27 и концентрации ST2 у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации

с хронической сердечной недостаточностью. Величина экспрессии всех исследуемых микроРНК – miR-101, miR-142, miR-27, miR-339 и miR-424, достоверно не различается у реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации. Показатели экспрессии исследованных микроРНК не зависят от пола, возраста и диагноза до трансплантации у реципиентов сердца; не связаны с большинством биохимических показателей крови. Установлено, что величина экспрессии микроРНК в плазме крови потенциальных реципиентов сердца коррелирует с концентрацией протеомных биомаркеров: отторжения – ST2 (miR-27), PAPP-A (miR-101) и неоангиогенеза – PlGF (miR-27).

Анализ диагностической значимости микроРНК и диагностической эффективности сочетания микроРНК со стимулирующим фактором роста 2 при остром отторжении трансплантированного сердца

В течение всего периода наблюдения после трансплантации признаки острого отторжения были верифицированы в эндомиокардиальных биоптатах у 44 реципиентов, включенных в исследование. Среди них: острое клеточное отторжение (R1G – R3G степени по классификации ISHLT-2004) наблюдалось у 38 реципиентов, гуморальное – у 5 реципиентов и смешанное – в 1 образце. Группу сравнения составили 27 реципиентов сердца без верифицированных признаков острого отторжения.

На рис. 5 представлена морфологическая картина образцов эндомиокардиальных биоптатов трансплантированного сердца, в которых были обнаружены признаки острого клеточного и гуморального отторжения.

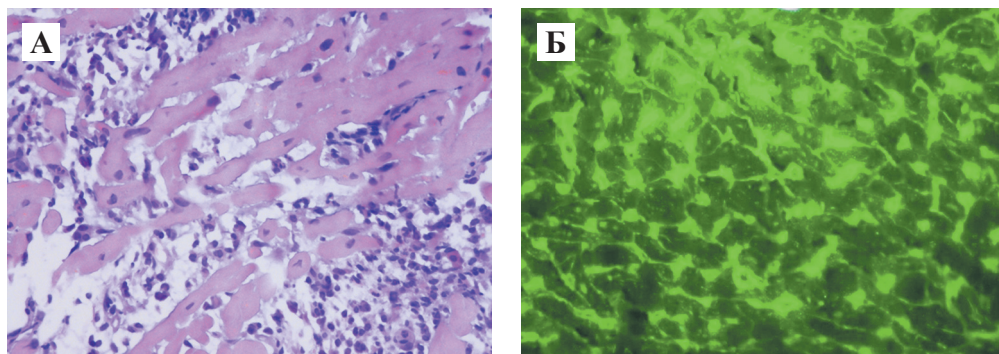


Рис. 5. Исследование образцов эндомиокардиальных биоптатов:
А – многоочаговое умеренное острое клеточное отторжение
трансплантата сердца (R2G степень по классификации ISHLT-2004).
Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; Б – фиксация
C4d-фрагмента комплемента в стенке капилляров миокарда
при остром гуморальном отторжении.
Иммуногистохимическое исследование

Данные сравнительного анализа уровня экспрессии исследуемых микроРНК в плазме крови реципиентов сердца с острым отторжением трансплантата и без отторжения показали, что величина экспрессии miR-101 и miR-27 у реципиентов сердца с острым отторжением трансплантата достоверно ниже по сравнению с реципиентами без отторжения ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно) (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК
у реципиентов сердца с острым отторжением трансплантата
и без отторжения

МикроРНК (отн. ед.)	Реципиенты сердца		Достоверность, р
	Без отторжения	С отторжением	
miR-101	-5,13 [-6,47; -4,18]	-6,41 [-9,14; -4,56]	0,02
miR-142	-7,02 [-8,04; -5,73]	-6,36 [-8,72; -5,11]	0,51
miR-27	-2,77 [-4,78; -0,13]	-4,98 [-6,40; -2,62]	0,01
miR-339	-10,04 [-11,2; -8,22]	-10,26 [-11,62; -9,2]	0,81
miR-424	-7,04 [-7,47; -5,79]	-7,05 [-8,27; -5,92]	0,98

Для анализа диагностической значимости miR-101 и miR-27 у реципиентов сердца в отношении острого отторжения трансплантата применен метод сравнения ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой для miR-101 составила $0,667 \pm 0,065$ [95% ДИ 0,543 – 0,777] и достоверно ($p = 0,01$) отличалась от величины 0,5; для miR-27 она так же достоверно ($p = 0,005$) отличалась от 0,5 и составила $0,682 \pm 0,064$ [95% ДИ 0,561 – 0,788] (рис. 6).

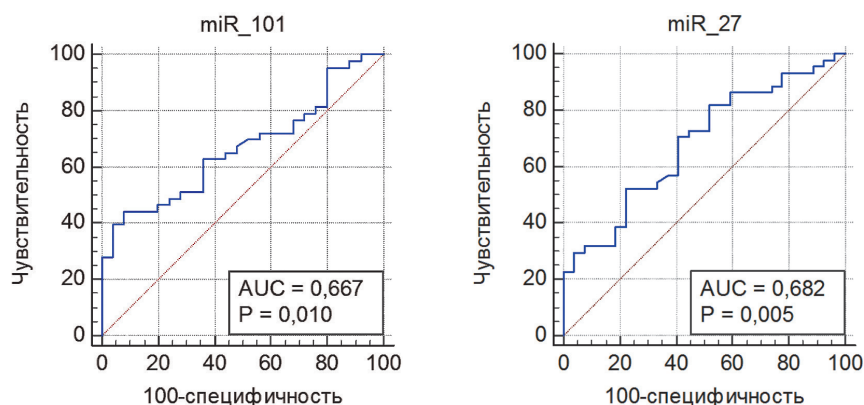


Рис. 6. ROC-кривая miR-101 и miR-27 у реципиентов сердца с острым отторжением трансплантата

Пороговые уровни экспрессии miR-101 и miR-27, значимые для диагностики острого отторжения трансплантата у реципиентов сердца, определялись по оптимальному сочетанию значений чувствительности и специфичности, соответствующему наибольшему показателю индекса Юдена и были установлены на уровне $\leq -8,03$ отн. ед. и $\leq -4,9$ отн. ед. соответственно (рис. 7).

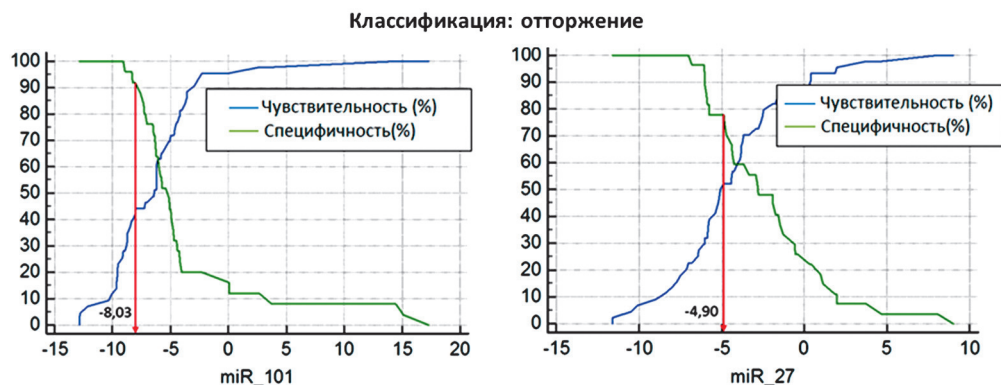


Рис. 7. Диагностически значимые пороговые значения уровня экспрессии miR-101 и miR-27 у реципиентов сердца с острым отторжением трансплантата

Относительный риск выявления острого отторжения трансплантированного сердца при показателях экспрессии miR-101 ниже порогового уровня ($\leq -8,03$ отн. ед.) достоверно составил $RR = 1,77 \pm 0,159$ [95% ДИ 1,296–2,422], $p = 0,0003$; для miR-27 риск развития того же осложнения при уровне экспрессии ниже порогового значения ($\leq -4,9$ отн. ед.) составил $RR = 1,59 \pm 0,181$ [95% ДИ 1,112–2,262], $p = 0,011$. При совместном определении miR-101 и miR-27 в отношении острого отторжения трансплантата у реципиентов сердца было установлено, что при уровне экспрессии указанных микроРНК ниже найденных пороговых значений вероятность риска развития острого отторжения трансплантата возрастает в 1,89 раза ($RR = 1,89 \pm 0,188$ [95% ДИ 1,306–2,732], $p = 0,0007$) (табл. 6).

Таблица 6

Диагностические характеристики измерения уровней экспрессии miR-101 и miR-27 при остром отторжении трансплантированного сердца при уровне ниже пороговых значений

МикроРНК	RR	Границы 95% ДИ	Se	Sp	PPV	NPV	p-уровень
miR-101	1,77	[1,296–2,422]	44,2%	92,0%	90,5%	48,9%	0,0003
miR-27	1,59	[1,112–2,262]	52,3%	77,8%	79,3%	50,0%	0,011
miR-101 + miR-27	1,89	[1,306–2,732]	48,6%	90,9%	89,5%	52,6%	0,0007

Примечание. RR – relative risk, относительный риск; Se – sensitivity, чувствительность; Sp – specificity, специфичность; PPV – positive predictive value, положительное прогностическое значение теста; NPV – negative predictive value, отрицательное прогностическое значение теста.

Следует отметить, что все три теста обладают достаточно высокой специфичностью (от 77,8 до 92,0%) и невысокой чувствительностью (около 50%), что не позволяет рассматривать ни один из этих тестов как приемлемый для практического применения в отношении выявления острого отторжения трансплантированного сердца.

В ходе настоящего исследования установлено, что концентрация ST2 в крови реципиентов с острым отторжением трансплантированного сердца достоверно выше, чем у реципиентов без отторжения 38,49 [21,90; 82,71] нг/мл и 21,72 [15,17; 29,37] нг/мл соответственно, $p = 0,01$.

Диагностическая значимость ST2 у реципиентов сердца в отношении острого отторжения трансплантата определялась методом сравнения ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой для ST2 составила $0,747 \pm 0,079$ [95% ДИ от 0,580–0,874] и достоверно ($p = 0,002$) отличалась от величины 0,5. Диагностически значимая пороговая концентрация ST2 в отношении выявления острого отторжения трансплантированного сердца определялась по оптимальному сочетанию значений чувствительности и специ-

фичности, соответствующему наибольшему показателю индекса Юдена, и была установлена на уровне $> 36,84$ нг/мл (рис. 8).

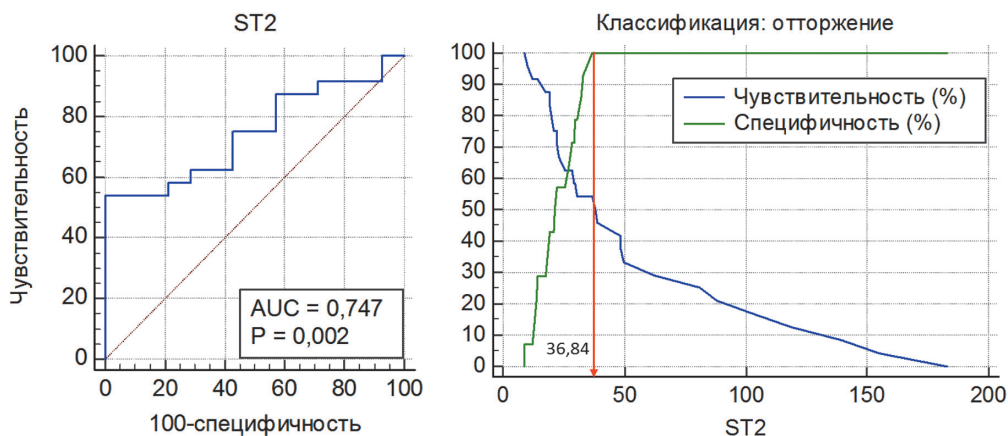


Рис. 8. ROC-кривая концентрации ST2 у реципиентов сердца с острым отторжением трансплантата и диагностически значимая пороговая концентрация ST2 у реципиентов сердца с острым отторжением трансплантата

Относительный риск выявления острого отторжения трансплантата при концентрации ST2 выше порогового уровня достоверно составил $2,27 \pm 0,226$ [95% ДИ 1,460–3,537] ($p = 0,0003$).

Совместное определение уровней экспрессии miR-101, miR-27 и концентрации ST2 повышает диагностические характеристики теста – относительный риск, чувствительность, специфичность, позитивную и негативную прогностическую значимость при остром отторжении трансплантированного сердца по сравнению с определением miR-101, miR-27, ST2 по отдельности. При одновременном уровне экспрессии miR-101 ниже и концентрации ST2 выше пороговых значений, рассчитанных ранее, риск развития острого отторжения трансплантата возрастает в 3,75 раза ($RR = 3,75 \pm 0,428$ [95% ДИ 1,620–8,680], $p = 0,002$). При одновременном уровне экспрессии miR-27 ниже и концентрации ST2 выше пороговых значений, рассчитанных ранее, риск развития острого отторжения трансплантата возрастает в 3,00 раза ($RR = 3,00 \pm 0,365$ [95% ДИ 1,467–6,137], $p = 0,003$) (табл. 7).

Представленные в настоящем разделе результаты показали, что у реципиентов сердца с острым отторжением трансплантированного сердца, верифицированными по результатам исследования эндомикардиального биоптата, уровень экспрессии двух из пяти исследуемых микроРНК – miR-101 и miR-27 ниже, чем у реципиентов без выявленных признаков отторжения в трансплантате. Было установлено, что совместное опре-

Таблица 7

**Диагностические характеристики совместного измерения
уровней экспрессии miR-101, miR-27 ниже и концентрации
ST2 выше пороговых значений при остром отторжении
трансплантированного сердца**

Комбинация биомаркеров	RR	Границы 95% ДИ	Se	Sp	PPV	NPV	р-уро- вень
miR-101 + ST2	3,75	[1,620–8,680]	69,2%	100,0%	100,0%	73,3%	0,002
miR-27 + ST2	3,00	[1,467–6,137]	64,3%	100,0%	100,0%	66,7%	0,003

Примечание. RR – relative risk, относительный риск; Se – sensitivity, чувствительность; Sp – specificity, специфичность; PPV – positive predictive value, положительное прогностическое значение теста; NPV – negative predictive value, отрицательное прогностическое значение теста.

деление величины экспрессии микроРНК и концентрации протеомного биомаркера ST2 повышает диагностические характеристики теста в отношении выявления острого отторжения трансплантированного сердца. Наибольшей диагностической эффективностью обладал комплексный тест на miR-101 и ST2, при котором относительный риск выявления острого отторжения трансплантата возрастал в 3,75 раза ($RR = 3,75 \pm 0,428$ [95% ДИ 1,620–8,680], $p = 0,002$) при показателях чувствительности и специфичности равных 69,2% и 100% соответственно.

***Анализ диагностической значимости микроРНК
при стенотическом поражении коронарных артерий
трансплантированного сердца***

В настоящее исследование включено 53 реципиента сердца, среди которых у 39 включенных в настоящее исследование реципиентов сердца по данным коронароангиографии (КАГ) гемодинамически значимого стенотического поражения коронарных артерий выявлено не было. У 4 реципиентов выявлено стенотическое поражение эпикардальных коронарных артерий менее 50%. У 10 реципиентов выявлено гемодинамически значимое стенотическое поражение эпикардальных коронарных артерий – более 50% просвета. Среди них четверем реципиентам была выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) в раннем посттрансплантационном периоде, в шести случаях от выполнения ЧТКА было принято клинически обоснованное решение воздержаться.

При сравнении групп реципиентов с различной степенью поражения коронарных артерий донорского сердца достоверных различий в отношении пола, возраста, исходного диагноза, наличия сахарного диабета и

артериальной гипертензии в анамнезе выявлено не было. Уровень экспрессии всех пяти микроРНК – miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424, в плазме крови до трансплантации достоверно не различался в группах реципиентов с гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий трансплантата и без такового (табл. 8).

Таблица 8

**Сравнительная характеристика реципиентов
в зависимости от степени поражения коронарных артерий
донорского сердца**

Параметры		Число пациентов, n (%)		Достоверность различий, p
		Стенотическое поражение КА отсутствует или менее 50% (n = 43)	Стенотическое поражение КА более 50% (n = 10)	
Пол, мужской		37 (86%)	6 (60%)	0,06
Возраст, лет: диапазон вариаций ср. знач. $\pm$ ст. откл.		От 16 до 71 48 $\pm$ 12	От 26 до 58 48 $\pm$ 8	0,81
Исходный диагноз	ДКМП	23 (53%)	6 (60%)	0,77
	ИБС	18 (42%)	4 (40%)	
	Другие	2 (5%)		
Сахарный диабет		4 (9%)	1 (10%)	0,95
АГ в анамнезе		9 (21%)	4 (40%)	0,21
miR-101, отн. ед.		-7,59 [-10,27; -6,54]	-6,52 [-7,65; -5,39]	0,57
miR-142, отн. ед.		-7,33 [-7,84; -6,72]	-8,57 [-8,71; -8,42]	0,07
miR-27, отн. ед.		-6,17 [-8,36; -5,85]	-7,03 [-8,86; -5,62]	0,96
miR-339, отн. ед.		-6,05 [-7,54; -4,86]	-4,34 [-5,93; -4,30]	0,37
miR-424, отн. ед.		-5,90 [-7,98; 2,67]	-3,99 [-5,26; -2,73]	0,71

Примечание. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия.

В дальнейшем оценивалась динамика прогрессирования стенотического поражения коронарных артерий трансплантированного сердца. Оценка производилась по результатам выполнения серии контрольных КАГ исследований во время планового стационарного обследования спустя 441 $\pm$ 182,06 и 1072 $\pm$ 342,2 дня после трансплантации.

По результатам выполненного КАГ исследования спустя $441 \pm 182,06$ дня было выявлено, что у 6 пациентов (в 13,9%) группы без стенотического поражения КА или со стенотическим поражением КА менее 50% (по данным первичной КАГ) развивается стенотическое поражение коронарных артерий трансплантированного сердца. У троих реципиентов сердца (в 30,0% случаев) из группы со стенотическим поражением КА более 50% (по данным первичной КАГ) было отмечено прогрессирование стеноза коронарных артерий трансплантированного сердца. Через $1072 \pm 342,2$ дня все пациенты, участвующие в исследовании, также проходили контрольное КАГ исследование. В первой группе пациентов – без стенотического поражения КА, либо со стенозом КА $< 50\%$, отмечалась следующая закономерность: у 10 реципиентов сердца (в 23,3% случаев) отмечено дальнейшее прогрессирование стенотического поражения коронарных артерий трансплантированного сердца. У 6 пациентов (в 60,0% случаев) второй группы, со стенотическим поражением КА $> 50\%$, отмечено увеличение распространенности поражения коронарных артерий трансплантированного сердца (табл. 9).

Таблица 9

Сравнительная характеристика динамики развития стенотического поражения коронарных артерий трансплантата

Срок после ТС (дни)	Доля реципиентов с исходно выявленными изменениями коронарных артерий трансплантата (%)		Достовер- ность различий, p
	Стенотическое поражение КА отсут- ствует или менее 50%	Стенотическое поражение КА более 50%	
$441 \pm 182,06$ дней	13,9	30,0	0,230
$1072 \pm 342,2$ дней	23,3	60,0	0,023

Результаты анализа показали, что развитие и прогрессирование стенотического поражения коронарных артерий трансплантированного сердца отмечается у всех реципиентов, вне зависимости от исходного состояния коронарного русла донорского сердца, однако чаще всего развитие стеноза регистрируется у пациентов с исходным гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий.

Данные сравнительного анализа уровня экспрессии исследуемых микроРНК в плазме крови реципиентов сердца со стенотическим поражением коронарных артерий трансплантата и без такового показали, что величина экспрессии miR-339 у реципиентов сердца со стенотическим поражением коронарных артерий трансплантата достоверно ниже по сравнению с реципиентами без стеноза ($p = 0,038$) (табл. 10).

Таблица 10

**Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК
у реципиентов сердца со стенотическим поражением
коронарных артерий и без таковой**

МикроРНК	Реципиенты сердца		Достоверность различий, р
	Без стеноза КА	Со стенозом КА	
miR-101	-7,27 [-9,07; -4,37]	-7,03 [-7,81; -5,68]	0,887
miR-142	-6,89 [-8,38; -6,30]	-6,95 [-7,67; -5,55]	0,836
miR-27	-5,93 [-7,07; -1,08]	-3,82 [-5,00; -2,84]	0,479
miR-339	-5,80 [-7,88; -1,43]	-9,22 [-9,89; -8,04]	0,038
miR-424	-7,24 [-8,62; -6,41]	-6,98 [-7,54; -6,00]	0,601

Диагностическая значимость miR-339 у реципиентов сердца в отношении стенотического поражения коронарных артерий трансплантата определялась методом сравнения ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой для miR-339 составила $0,971 \pm 0,040$ [95% ДИ 0,691–1,000] и достоверно ($p < 0,001$) отличалась от величины 0,5. Диагностически значимая пороговая концентрация miR-339 в отношении выявления стенотического поражения коронарных артерий трансплантированного сердца определялась по оптимальному сочетанию значений чувствительности и специфичности, соответствующему наибольшему показателю индекса Юдена, и была установлена на уровне $\leq -7,93$ отн. ед. (рис. 9).

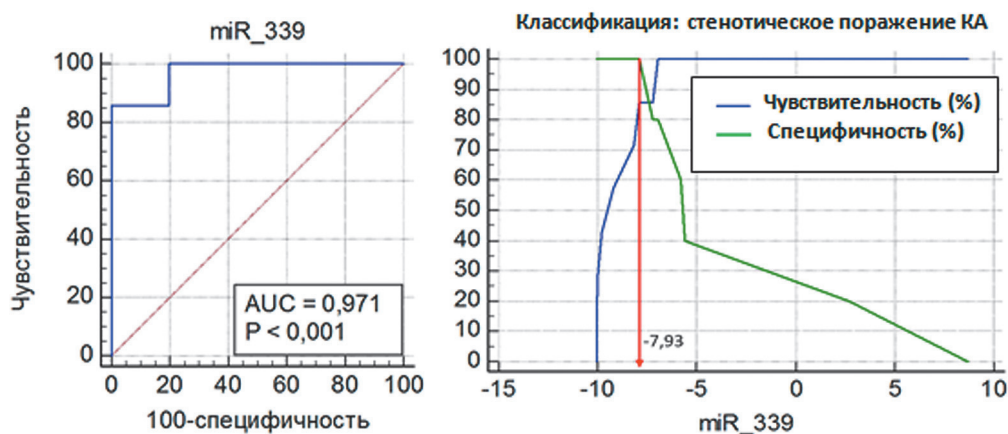


Рис. 9. ROC-кривая концентрации miR-339 у реципиентов сердца со стенотическим поражением коронарных артерий трансплантата и диагностически значимая пороговая концентрация miR-339 у реципиентов сердца со стенозом коронарных артерий трансплантата

При сравнении кривых выживаемости без нежелательных событий после трансплантации сердца в зависимости от уровня экспрессии miR-339 выше и ниже пороговых значений, проведенного логранговым методом (log-rank), установлено, что у реципиентов сердца с величиной экспрессии miR-339 ниже рассчитанного порогового уровня выживаемость без нежелательных событий достоверно ниже ($p = 0,03$), чем у пациентов с уровнем экспрессии выше порогового значения (рис. 10).

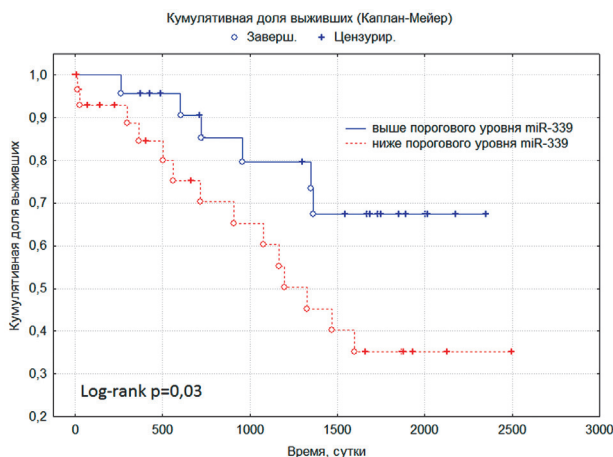


Рис. 10. Кривые выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца с величиной экспрессии miR-339 выше и ниже порогового уровня

Относительный риск выявления стенотического поражения коронарных артерий трансплантированного сердца при показателях экспрессии miR-339 ниже порогового уровня ($\leq -7,93$ отн. ед.) достоверно составил $RR = 6,00 \pm 0,913$ [95% ДИ 1,003–35,909], $p = 0,049$ при высоких показателях чувствительности и специфичности (табл. 11).

Таблица 11

Диагностические характеристики теста на miR-339 при стенотическом поражении коронарных артерий трансплантированного сердца при уровне биомаркера ниже порогового значения

Микро-РНК	RR	Границы 95% ДИ	Se	Sp	PPV	NPV	р-уровень
miR-339	6,00	[1,003 – 35,909]	85,7%	100,0%	100,0%	83,3%	0,049

Примечание. RR – relative risk, относительный риск; Se – sensitivity, чувствительность; Sp – specificity, специфичность; PPV – positive predictive value, положительное прогностическое значение теста; NPV – negative predictive value, отрицательное прогностическое значение теста.

Результаты, представленные в настоящем разделе, показали, что развитие и прогрессирование стенотического поражения коронарных артерий трансплантированного сердца отмечается у всех реципиентов, вне зависимости от исходного состояния коронарного русла донорского сердца. При этом чаще стеноз регистрируется у пациентов с исходным гемодинамически значимым стенотическим поражением коронарных артерий. У реципиентов сердца с развившимся стенотическим поражением коронарных артерий трансплантата, верифицированным по результатам коронароангиографии, уровень экспрессии одной из пяти исследуемых микроРНК – miR-339 ниже, чем у реципиентов без выявленного стеноза, в то время как исходно уровень miR-339, как и других микроРНК не различался у реципиентов с различной степенью поражения коронарных артерий донорского сердца. У реципиентов сердца с величиной экспрессии miR-339 ниже рассчитанного порогового значения выживаемость без нежелательных событий достоверно ниже, чем у пациентов с уровнем экспрессии выше порогового значения. При величине экспрессии miR-339 ниже порогового значения относительный риск выявления стенотического поражения коронарных артерий трансплантированного сердца в 6 раз выше, чем у остальных реципиентов.

Анализ диагностической значимости микроРНК и диагностической эффективности сочетания микроРНК с галектином-3 при фиброзе миокарда трансплантированного сердца

С целью анализа связи величины уровня экспрессии исследуемых микроРНК с наличием (развитием) фибротических изменений в миокарде трансплантированного сердца в исследование включены 69 реципиентов сердца, у которых были выявлены (50 реципиентов) и не выявлены (19 реципиентов) признаки фиброза миокарда по данным исследования эндомикардиальных биоптатов.

На рис. 11 представлена морфологическая картина образцов эндомикардиальных биоптатов трансплантированного сердца, в которых были обнаружены признаки фиброзе миокарда.

Данные сравнительного анализа уровня экспрессии исследуемых микроРНК в плазме крови реципиентов сердца с фиброзом миокарда трансплантата и без фиброза показали, что величина экспрессии miR-27 и miR-339 у реципиентов сердца с фиброзом миокарда трансплантата достоверно выше по сравнению с реципиентами без такового ($p = 0,018$ и $p = 0,043$ соответственно) (табл. 12).

При анализе диагностической значимости miR-27 и miR-339 у реципиентов сердца в отношении фиброза миокарда трансплантата методом сравнения ROC-кривых установлено, что площадь под ROC-кривой для miR-27 $0,69 \pm 0,072$ [95% ДИ 0,545–0,828] и достоверно ($p = 0,010$) отличалась от величины 0,5; для miR-339 она также достоверно ($p = 0,019$) отличалась от 0,5 и составила $0,67 \pm 0,072$ [95% ДИ 0,528–0,812] (рис. 12).

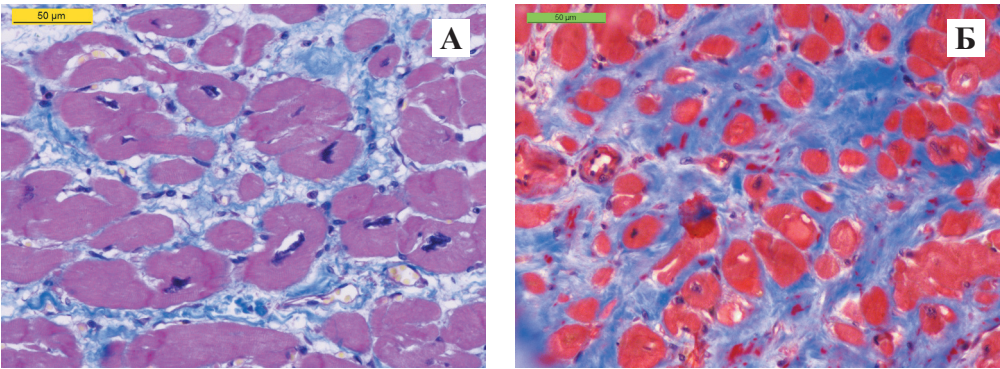


Рис. 11. Исследование образцов эндомикардиальных биоптатов. Окраска Трихром по Массону, $\times 40$: А – диффузное разрастание соединительной ткани в интерстиции. Б – очаговое разрастание соединительной ткани, очаговая дегенерация коллагеновых волокон в интерстиции

Таблица 12

Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК у реципиентов сердца с фиброзом миокарда и без такового

Микро-РНК	Реципиенты сердца		Достоверность различий, р
	Без фиброза	С фиброзом	
miR-101	-7,629 [-8,732; -5,913]	-5,844 [-7,452; -4,467]	0,105
miR-142	-6,925 [-8,297; -5,863]	-6,226 [-8,036; -5,152]	0,409
miR-27	-5,414 [-6,430; -4,330]	-3,742 [-5,738; -1,576]	0,018
miR-339	-9,907 [-11,603; -7,784]	-7,925 [-10,132; -3,543]	0,043
miR-424	-6,532 [-7,779; -5,288]	-7,006 [-7,883; -5,617]	0,579

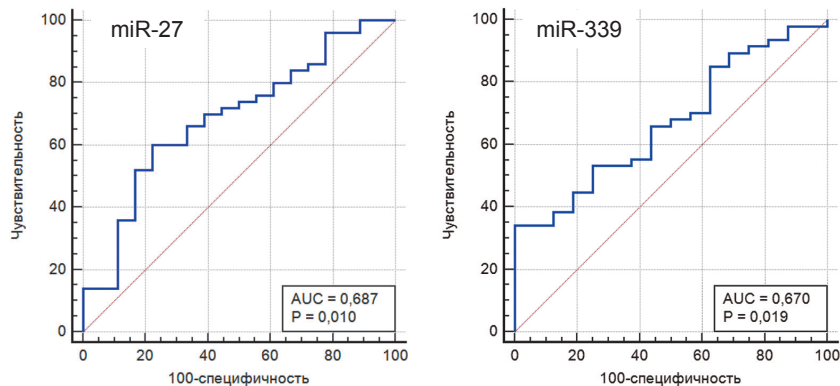


Рис. 12. ROC-кривая miR-27 и miR-339 у реципиентов сердца с фиброзом миокарда трансплантата

Пороговые уровни экспрессии miR-27 и miR-339, значимые для диагностики фиброза миокарда трансплантата у реципиентов сердца, определялись по оптимальному сочетанию значений чувствительности и специфичности, соответствующему наибольшему показателю индекса Юдена и были установлены на уровне $>-4,33$ отн. ед. и $>-5,24$ отн. ед. соответственно (рис. 13).

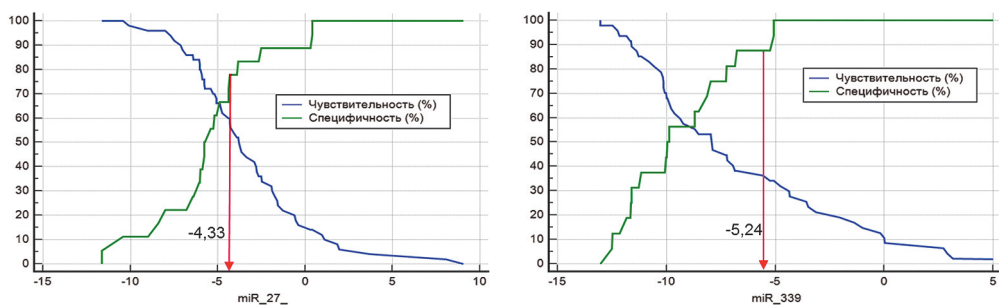


Рис. 13. Диагностически значимые пороговые значения уровня экспрессии miR-27 и miR-339 у реципиентов сердца с фиброзом миокарда трансплантата

Относительный риск выявления фиброза миокарда трансплантированного сердца при показателях экспрессии miR-27 выше порогового уровня ($>-4,33$ отн. ед.) достоверно составил $RR = 1,5 + 0,157$ [95% ДИ 1,104–2,039], $p = 0,009$; для miR-339 риск развития того же осложнения при уровне экспрессии выше порогового значения ($>-5,24$ отн. ед.) составил $RR = 1,31 \pm 0,130$ [95% ДИ 1,018–1,692], $p = 0,036$. При совместном определении miR-27 и miR-339 в отношении фиброза миокарда трансплантата у реципиентов сердца было установлено, что при уровне экспрессии указанных микроРНК выше найденных пороговых значений вероятность риска развития фиброза миокарда трансплантата возрастает в 1,93 раза ($RR = 1,93 \pm 0,245$ [95% ДИ 1,191–3,111], $p = 0,007$) (табл. 13).

Однако, при высоких показателях специфичности и позитивной предсказательной значимости всех трех тестов, чувствительность и негативная предсказательная значимость как отдельных микроРНК, так и дуплексного их определения, невелика, что не позволяет рассматривать тесты на miR-27, miR-339 и дуплексный тест на одновременную оценку обоих микроРНК как приемлемые для практического применения.

В ходе настоящего исследования установлено, что концентрация галектина-3 в крови реципиентов с фиброзом миокарда трансплантированного сердца достоверно выше, чем у реципиентов без фиброза 22,42 [19,28; 29,34] нг/мл и 18,65 [12,01; 21,35] нг/мл соответственно, $p = 0,01$.

Таблица 13

Диагностические характеристики miR-27 и miR-339 в отношении выявления фиброза миокарда трансплантированного сердца при уровне выше пороговых значений

Микро-РНК	RR	Границы 95% ДИ	Se	Sp	PPV	NPV	p-уровень
miR-27	1,50	[1,104–2,039]	60,0%	77,8%	88,2%	41,2%	0,009
miR-339	1,31	[1,018–1,692]	36,2%	87,5%	89,5%	31,8%	0,036
miR-27 + miR-339	1,93	[1,191–3,111]	52,4%	91,7%	91,7%	52,4%	0,007

Примечание. RR – relative risk, относительный риск; Se – sensitivity, чувствительность; Sp – specificity, специфичность; PPV – positive predictive value, положительное прогностическое значение теста; NPV – negative predictive value, отрицательное прогностическое значение теста.

Диагностическая значимость галектина-3 у реципиентов сердца в отношении фиброза миокарда трансплантата определялась методом сравнения ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой для галектина-3 составила $0,73 \pm 0,077$ [95% ДИ от 0,574–0,879] и достоверно ($p = 0,004$) отличалась от величины 0,5. Диагностически значимая пороговая концентрация галектина-3 в отношении выявления фиброза миокарда трансплантированного сердца определялась по оптимальному сочетанию значений чувствительности и специфичности, соответствующему наибольшему показателю индекса Юдена, и была установлена на уровне $> 21,66$ нг/мл (рис. 14).

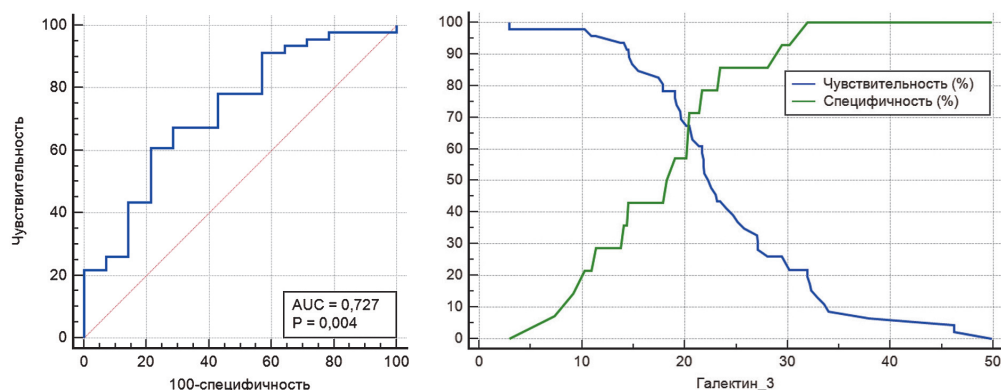


Рис. 14. ROC-кривая концентрации галектина-3 у реципиентов сердца с фиброзом миокарда трансплантата и диагностически значимая пороговая концентрация галектина-3 у реципиентов сердца с фиброзом миокарда трансплантата

Относительный риск выявления фиброза миокарда трансплантата при концентрации галектина-3 выше порогового уровня достоверно составил $1,46 \pm 0,157$ [95% ДИ 1,071–1,978] ($p = 0,016$).

Совместное определение уровней экспрессии miR-27, miR-339 и концентрации галектина-3 повышает диагностические характеристики теста – относительный риск, чувствительность, специфичность, позитивную и негативную прогностическую значимость при фиброзе миокарда трансплантированного сердца по сравнению с определением miR-27, miR-339, галектина-3 по отдельности. При одновременном уровне экспрессии miR-27 и концентрации галектина-3 выше пороговых значений, рассчитанных ранее, риск развития фиброза миокарда трансплантата возрастает в 2,67 раза ($RR = 2,67 \pm 0,456$ [95% ДИ 1,090–6,524], $p = 0,032$). При одновременном уровне экспрессии miR-339 и концентрации галектина-3 выше пороговых значений, рассчитанных ранее, риск развития фиброза миокарда трансплантата возрастает в 2,00 раза ($RR = 2,00 \pm 0,316$ [95% ДИ 1,076–3,717], $p = 0,028$) (табл. 14).

Таблица 14

Диагностические характеристики совместного измерения уровней экспрессии miR-27 и miR-339 и концентрации галектина-3 при фиброзе миокарда трансплантированного сердца при уровне выше пороговых значений

Комбинация биомаркеров	RR	Границы 95% ДИ	Se	Sp	PPV	NPV	p-уровень
miR-27 + галектин-3	2,67	[1,090–6,524]	66,7%	100,0%	100,0%	62,5%	0,032
miR-339 + галектин-3	2,00	[1,076–3,717]	54,5%	100,0%	100,0%	50,0%	0,028

Примечание. RR – relative risk, относительный риск; Se – sensitivity, чувствительность; Sp – specificity, специфичность; PPV – positive predictive value, положительное прогностическое значение теста; NPV – negative predictive value, отрицательное прогностическое значение теста.

В настоящем разделе, показано, что у реципиентов сердца с фиброзом миокарда трансплантированного сердца, верифицированными по результатам исследования эндомиокардиального биоптата, уровень экспрессии двух из пяти исследуемых микроРНК – miR-27 и miR-339 выше, чем у реципиентов без выявленных признаков фиброза в трансплантате. Было установлено, что совместное определение величины экспрессии микроРНК и концентрации протеомного биомаркера галектина-3 повышает диагностические характеристики теста в отношении выявления фиброза миокарда трансплантированного сердца. Наибольшей диагностической

эффективностью обладал комплексный тест на miR-27 и галектин-3, при котором относительный риск выявления фиброза миокарда трансплантата возрастал в 2,67 раза ($RR = 2,67 + 0,456$ [95% ДИ 1,090–6,524], $p = 0,032$) при показателях чувствительности и специфичности равных 66,7 и 100% соответственно.

Результаты настоящей работы показали, что величина экспрессии miR-27, miR-339 и miR-424 в плазме крови пациентов с хронической сердечной недостаточностью выше, чем у здоровых лиц. Изменения в профиле экспрессии микроРНК не специфичны для сердечно-сосудистых заболеваний: у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью уровень циркулирующих miR-27, miR-339 и miR-424 также выше, чем у здоровых, и не отличается от такового у потенциальных реципиентов сердца. У реципиентов сердца изменение экспрессии отдельных микроРНК в плазме крови коррелирует с патологией сердечного трансплантата, верифицированной по данным эндомиокардиальной биопсии (острое отторжение, фиброз миокарда) и коронароангиографического исследования (стенотическое поражение коронарных артерий трансплантата) и может служить основой малоинвазивных тестов для скрининга посттрансплантационных осложнений. Комплексный анализ молекулярно-генетических (микроРНК) и протеомных биомаркеров, с учетом рассчитанных диагностически значимых пороговых значений всех показателей, повышает диагностическую эффективность микроРНК при патологии сердечного трансплантата.

Выводы

1. У больных хронической сердечной недостаточностью профиль экспрессии микроРНК в плазме крови отличается от такового у здоровых лиц: уровень циркулирующих miR-27, miR-339, miR-424 достоверно выше ($p = 0,05$, $p = 0,0001$ и $p = 0,003$ соответственно); выявленные особенности профиля экспрессии микроРНК не специфичны для сердечно-сосудистых заболеваний: величина экспрессии miR-27, miR-339, miR-424 у потенциальных реципиентов легких также превышает уровень у здоровых лиц и не отличается от такового у реципиентов сердца.
2. Величина экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339, miR-424 не зависит от пола и возраста потенциальных реципиентов сердца; коррелирует с концентрацией протеомных биомаркеров, значимых при развитии посттрансплантационных осложнений: галектина-3 (miR-339, miR-424), моноцитарного хемоаттрактантного белка MCP-1 (miR-27), PlGF (miR-101); уровень miR-339 у больных ИБС выше, чем у пациентов с ДКМП ($p = 0,02$).
3. После трансплантации сердца уровень экспрессии miR-101, miR-339 и miR-424 в плазме крови достоверно ниже, чем у пациентов с хро-

- нической сердечной недостаточностью ($p = 0,05$, $p = 0,009$, $p = 0,02$ соответственно); величина экспрессии miR-101, miR-142, miR-27, miR-339 и miR-424 у реципиентов сердца достоверно не различается в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.
4. Уровень циркулирующих miR-101, miR-142, miR-27, miR-339 и miR-424 у реципиентов сердца не зависит от пола, возраста и диагноза до трансплантации; коррелирует с биохимическими показателями крови: концентрацией общего белка (miR-142), мочевины (miR-27, miR-339), активностью АЛТ (miR-27), АСТ (miR-101, miR-27, miR-424), щелочной фосфатазы (miR-27); с концентрацией протеомных биомаркеров: галектина-3 (miR-142), ST2 (miR-27, miR-424), PLGF-1 (miR-27), PAPP-A (miR-101).
 5. У реципиентов сердца с острым отторжением трансплантата, верифицированным по данным эндомикардиальной биопсии, достоверно ниже уровень циркулирующих miR-101 ($p = 0,02$), miR-27 ($p = 0,01$) и выше концентрация ST2 ($p = 0,01$), чем у реципиентов без отторжения.
 6. Относительный риск острого отторжения трансплантированного сердца достоверно выше у реципиентов с величиной экспрессии miR-101 $\leq -8,03$ отн. ед. либо miR-27 $\leq -4,9$ отн. ед. Диагностическая эффективность комплексных тестов на микроРНК и протеомный биомаркер ST2 выше, чем отдельных тестов; риск развития острого отторжения при сочетании тестов на miR-101 и ST2 составляет $RR = 3,75 \pm 0,43$ [95% ДИ 1,620–8,680], $p = 0,002$; острого клеточного отторжения – $RR = 4,00 \pm 0,43$ [95% ДИ 1,712–9,347], $p = 0,0014$.
 7. У реципиентов со стенотическим повреждением коронарных артерий трансплантата, верифицированным по результатам ангиографического исследования, уровень циркулирующего miR-339 ниже, чем у реципиентов без такового, и достоверно связан с выживаемостью без нежелательных событий ($p = 0,03$).
 8. У реципиентов сердца с уровнем циркулирующего miR-339 ниже рассчитанного порогового значения ($-7,93$ отн. ед.) относительный риск выявления стенотического повреждения коронарных артерий в 6 раз превышает таковой у остальных реципиентов ($RR = 6,00 \pm 0,913$ [95% ДИ 1,003–35,909], $p = 0,049$).
 9. У реципиентов сердца с наличием морфологических признаков фиброза миокарда трансплантата, выявляемых по данным эндомикардиальной биопсии, уровень экспрессии в плазме крови miR-27 и miR-339, а также концентрация галектина-3 выше ($p = 0,018$, $p = 0,043$, $p = 0,01$ соответственно), чем у реципиентов без фибротических изменений в трансплантате.
 10. У реципиентов сердца с величиной экспрессии miR-27, miR-339, превышающей их пороговые значения ($-4,33$ отн. ед. и $-5,24$ отн. ед.

соответственно), достоверно выше относительный риск выявления фиброза миокарда трансплантированного сердца. Наибольшей диагностической эффективностью при фиброзе миокарда трансплантата обладает совместное определение уровня экспрессии miR-27 и концентрации галектина-3: $RR = 2,67 \pm 0,46$ [95% ДИ 1,090–6,524], $p = 0,032$.

Практические рекомендации

Контроль уровня циркулирующих микроРНК может быть полезным для оценки состояния пациентов после трансплантации сердца.

Измерение величины экспрессии miR-101 и miR-27 целесообразно применять для выявления реципиентов сердца с высоким риском развития острого отторжения трансплантата.

С целью повышения чувствительности и специфичности теста в отношении выявления реципиентов с риском острого отторжения рекомендовано сочетание тестов на miR-101 или miR-27 совместно с определением концентрации стимулирующего фактора роста ST2.

Реципиентам сердца с уровнем экспрессии miR-101 ниже $-8,0$ отн. ед. или miR-27 ниже $-4,9$ отн. ед. и концентрацией ST2 выше $36,8$ нг/мл рекомендовано проведение эндомикардиальной биопсии для верификации диагноза острого отторжения трансплантированного сердца. Использование комплексного теста на микроРНК и ST2 позволяет улучшить результаты трансплантации за счет своевременного определения показаний к внеплановой эндомикардиальной биопсии.

Контроль уровня экспрессии miR-339 может быть использован для мониторинга развития стенотического поражения коронарных артерий трансплантированного сердца и прогноза выживаемости реципиентов без нежелательных событий. Реципиенты сердца с показателями экспрессии miR-339 ниже $-7,9$ отн. ед. относятся к группе высокого риска развития стенотического поражения коронарных артерий трансплантата.

В качестве эффективного неинвазивного способа диагностики фиброза миокарда сердечного трансплантата рекомендованы тесты на основе miR-27 и miR-339.

Оптимальным для использования и обладающим наилучшими диагностическими характеристиками, является дуплексный тест на основе определения величины экспрессии miR-27 и концентрации протеомного биомаркера галектина-3.

У реципиентов сердца с уровнем экспрессии miR-27 выше $-4,3$ отн. ед. и концентрацией галектина-3 более $21,7$ нг/мл диагностируют высокий риск развития фиброза миокарда трансплантированного сердца.

Применение диагностических тестов на основе микроРНК и протеомных биомаркеров у реципиентов сердца может потенциально сокра-

тить частоту инвазивных диагностических вмешательств или частично заменить их, что расширит возможности персонализированного подхода к ранней диагностике посттрансплантационных осложнений и тактике послеоперационного ведения пациентов.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Cardiac transplant rejection correlated with non-invasive predictors: common carotid artery wall functional indices and blood levels of biomarkers / A. Shevchenko, A. Nasyrova, **D. Velikiy** [et al.] // Transplant International. – 2015. – Vol. 28 (Suppl. 4). – P. 254.
2. ST2 при отторжении трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, **Д.А. Великий**, А.О. Шевченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 90–94.
3. ST2 у пациентов с сердечной недостаточностью и реципиентов сердца / А.О. Шевченко, А.А. Улыбышева, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № S. – С. 56.
4. Связь концентрации биомаркеров с показателем ригидности общей сонной артерии у реципиентов сердца / А.О. Шевченко, И.Ю. Тюняева, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № S. – С. 54–55.
5. **Великий, Д.А.** МикроРНК у реципиентов сердечного трансплантата / Д.А. Великий, О.Е. Гичкун, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 126–132.
6. Величина концентрации ST2 в плазме крови связана с выраженностью морфологических признаков острого отторжения трансплантированного сердца / О.Е. Гичкун, А.А. Улыбышева, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № S. – С. 78–79.
7. Формирование панели микро-РНК для диагностики патологии сердечного трансплантата / О.П. Шевченко, **Д.А. Великий**, О.Е. Гичкун [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № S1. – С. 49–50.
8. **Великий, Д.А.** МикроРНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: перспективы клинического применения / Д.А. Великий, О.Е. Гичкун, А.О. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – № 7. – С. 403–409.
9. Экспрессия молекул микроРНК у пациентов с терминальной стадией заболеваний легких различной этиологии / О.Е. Гичкун, О.М. Цирульников, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № S. – С. 61–62.
10. **Великий, Д.А.** Изменение экспрессии микроРНК у потенциальных реципиентов сердца / Д.А. Великий, О.Е. Гичкун, О.П. Шевченко, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № S. – С. 54–55.

11. Микро-РНК у реципиентов легких: перспективы клинического применения / **Д.А. Великий**, С.О. Шарапченко, И.В. Пашков [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 138–144.
12. Особенности профиля экспрессии микроРНК у потенциальных реципиентов легких / О.П. Шевченко, О.М. Цирульникова, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 3. – С. 33–38.
13. Изучение связи концентрации биомаркеров фиброза галектина-3 и костимуляции лимфоцитов sCD40L у пациентов до и после трансплантации легких с показателями экспрессии микроРНК / О.П. Шевченко, С.О. Шарапченко, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № S. – С. 59–60.
14. Анализ корреляции экспрессии микроРНК с клиническими и лабораторными данными пациентов до и после трансплантации легких / С.О. Шарапченко, О.М. Цирульникова, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № S. – С. 57–58.
15. Связь экспрессии микроРНК с показателями функции внешнего дыхания у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью и реципиентов легких / О.П. Шевченко, С.О. Шарапченко, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № S. – С. 55–56.
16. Уровень экспрессии микроРНК у реципиентов сердца и его связь с концентрацией биомаркеров отторжения и фиброза миокарда / **Д.А. Великий**, О.Е. Гичкун, А.В. Марченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № S. – С. 38–39.
17. Уровень экспрессии микроРНК в ранние и отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов сердца / **Д.А. Великий**, О.Е. Гичкун, С.О. Шарапченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 1. – С. 26–34.
18. Экспрессия микроРНК у реципиентов легких: корреляции с клиническими и лабораторными данными / О.П. Шевченко, С.О. Шарапченко, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 86–96.
19. Связь уровня экспрессии микроРНК в плазме крови реципиентов сердца с концентрацией биомаркеров посттрансплантационных осложнений / **Д.А. Великий**, О.Е. Гичкун, А.А. Улыбышева [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 69–78.
20. Диагностическое значение микроРНК-101 и микроРНК-27 при остром отторжении трансплантированного сердца / **Д.А. Великий**, О.Е. Гичкун, С.О. Шарапченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 20–26.
21. Диагностическая эффективность микроРНК-339 и галектина-3 при обструктивных изменениях дыхательных путей трансплантированных легких / С.О. Шарапченко, О.М. Цирульникова, **Д.А. Великий** [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № S. – С. 58.

22. Анализ диагностической значимости микроРНК miR-27 и miR-339 при фиброзе миокарда трансплантированного сердца / **Д.А. Великий**, О.П. Шевченко, С.О. Шарапченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 48.
23. MiR-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation / O.P. Shevchenko, O.M. Tsurulnikova, **D.A. Velikiy** [et al.] // Transplant International. – 2021. – Vol. 34 (Suppl. 1). – P. 24.
24. The expression levels of circulating miR-101 and miR-27 associate with heart transplant acute rejection / O.P. Shevchenko, A.O. Shevchenko, **D.A. Velikiy** [et al.] // Transplant International. – 2021. – Vol. 34 (Suppl. 1). – P. 31.
25. MiR-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation / O. Shevchenko, O. Tsurulnikova, **D. Velikiy** [et al.] // Transplant International. – 2021. – Vol. 34. – № 9. – P. 1733–1739.
26. МикроРНК-27 и -339 при фиброзе миокарда трансплантированного сердца: анализ диагностической значимости / О.П. Шевченко, **Д.А. Великий**, С.О. Шарапченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 73–81.

Патенты на изобретения

1. Способ диагностики обструкции бронхов у реципиентов легочного трансплантата. Шевченко О.П., Беков М.Т., **Великий Д.А.**, Гичкун О.Е., Олешкевич Д.О., Пашков И.В., Цирульникова О.М., Шарапченко С.О., Готье С.В. Патент на изобретение RU 2750973 C1, 07.07.2021. Заявка № 2020139199 от 30.11.2020.
2. Способ диагностики обструкции бронха у реципиента трансплантированных легких. Шарапченко С.О., Беков М.Т., **Великий Д.А.**, Гичкун О.Е., Олешкевич Д.О., Пашков И.В., Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Готье С.В. Патент на изобретение RU 2759048 C1, 09.11.2021. Заявка № 2020139201 от 30.11.2020.
3. Способ диагностики острого отторжения трансплантата у реципиентов трансплантированного сердца. Шевченко О.П., **Великий Д.А.**, Гичкун О.Е., Можейко Н.П., Марченко А.В., Шарапченко С.О., Шевченко А.О. Патент на изобретение RU 2758994 C1, 08.11.2021. Заявка № 2020142677 от 23.12.2020.
4. Способ диагностики острого отторжения трансплантата у реципиента трансплантированного сердца. **Великий Д.А.**, Гичкун О.Е., Можейко Н.П., Стаханова Е.А., Улыбышева А.А., Шевченко О.П., Шевченко А.О. Патент на изобретение RU 2758973 C1, 03.11.2021. Заявка № 2020142678 от 23.12.2020.
5. Способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда трансплантированного сердца. **Великий Д.А.**, Шарапченко С.О., Гичкун О.Е., Марченко А.В., Можейко Н.П., Улыбышева А.А., Шевченко А.О., Шевченко О.П. Патент на изобретение RU 2758993 C1, 08.11.2021. Заявка № 2021108611 от 30.03.2021.
6. Способ диагностики острого отторжения трансплантата у реципиентов сердца. Шарапченко С.О., **Великий Д.А.**, Гичкун О.Е., Можейко Н.П., Стаханова

ва Е.А., Шевченко А.О., Шевченко О.П. Патент на изобретение RU 2759049 С1, 09.11.2021. Заявка № 2021108610 от 30.03.2021.

7. Способ диагностики обструкции бронха у реципиента легочного трансплантата. **Великий Д.А.**, Беков М.Т., Гичкун О.Е., Олешкевич Д.О., Пашков И.В., Цирульникова О.М., Шарапченко С. О., Шевченко О.П., Готье С.В. Решение о выдаче патента на изобретение от 24.09.2021. Заявка № 2020139200 от 30.11.2020.
8. Способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда у реципиентов сердечного трансплантата. Шарапченко С.О., **Великий Д.А.**, Гичкун О.Е., Марченко А.В., Можейко Н.П., Шевченко А.О., Шевченко О.П., Готье С.В. Решение о выдаче патента на изобретение от 22.10.2021. Заявка № 2021109885 от 09.04.2021.

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия
ДИ	– доверительный интервал
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИФА	– иммуноферментный анализ
КАГ	– коронароангиография
ЛАГ	– легочная артериальная гипертензия
микроРНК	– микрорибонуклеиновая кислота
отн. ед.	– относительные единицы
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ТС	– трансплантация сердца
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России	– Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭДТА	– этилендиаминуксусная кислота
ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия

ISHLT	– (англ., International society for heart and lung transplantation) Международное общество трансплантации сердца и легких
MCP-1	– хемоаттрактантный белок макрофагов
miR	– микрорибонуклеиновая кислота
PAPP-A	– ассоциированный с беременностью плазменный белок А
PLGF	– плацентарный фактор роста
RR	– relative risk, относительный риск
sCD40L	– растворимая форма лиганда CD40
ST2	– стимулирующий фактор роста
VEGF-A	– фактор роста эндотелия сосудов А

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ БИОСОВМЕСТИМЫХ СИСТЕМ ЧРЕСКОЖНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Кузнецова Е.Г., 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.

На протяжении последних десятилетий наблюдается интенсивный рост научных исследований в области разработки и внедрения в клиническую практику методов, основанных на использовании искусственных и биоискусственных систем для временной замены функций поврежденных органов и тканей, в том числе, технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины (Готье С.В., 2018).

Развитие биомедицинских технологий, как альтернативы трансплантации, требует решение сложной задачи, связанной с сохранением жизнеспособности и функциональной активности биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для стимуляции внутренней регенерации поврежденных органов и/или для выращивания *in vitro/in vivo/in situ* тканевых эквивалентов жизненно важных органов (Севастьянов В.И., 2009; Готье С.В., 2018). Одним из таких подходов является разработка систем доставки, позволяющих длительно поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию биологически активных веществ в крови. Так, установлено, что пролонгированное введение никотинамида (более известного как витамин РР или В3) подавляет отторжение пересаженных β -клеток у N00-мышей (Nomicos I.N. et al., 1986) и благоприятствует регенерации островковых клеток у крыс с частичной панкреатэктомией (Yonemura Y. et al., 1984).

К таким системам пролонгированного действия относятся системы чрескожной доставки, являющиеся основой трансдермальных форм биологически активных веществ – трансдермальных терапевтических систем. Трансдермальные формы предназначены для непрерывной и длительной подачи биологически активных веществ, включая лекарственные вещества, через неповрежденную кожу в системный кровоток с заранее заданной скоростью (Севастьянов В.И., Кирпичников М.П., 2011). Использование

трансдермального способа введения биологически активных веществ в организм позволяет не только увеличить биодоступность, но и минимизировать проявление отрицательного побочного действия препаратов (Васильев А.Е. и др., 2001; Береговых В.В. и др., 2012; Filipczak N. et al., 2021), что особенно актуально при проведении иммуносупрессивной терапии (Готье С.В., 2018). Можно предположить, что чрескожное введение биологически активных веществ в трансдермальной форме позволит повысить эффективность восстановительной терапии и ускорить темпы регенерации поврежденных органов и тканей.

Механизмом чрескожного проникновения биологически активных веществ является пассивная диффузия. Для эффективного чрескожного переноса лекарственное вещество должно обладать определенными свойствами: иметь молекулярную массу не более 500 Да и сродство как к гидрофобному роговому слою, так и к гидрофильной дерме; молекула лекарственного вещества должна быть нейтральной, поскольку заряд может препятствовать ее чрескожному переносу. Все эти показатели в той или иной степени влияют на эффективность трансдермального переноса (Ashok K. et al., 2007; Севастьянов В.И. и др., 2011; Zhou X. et al., 2018). К тому же лекарственное вещество не должно вызывать раздражение при контакте с кожей, и быть пригодно для заместительной терапии, профилактического или длительного терапевтического использования.

Основной проблемой в создании трансдермальной терапевтической системы является разработка конструкции и состава биосовместимой системы чрескожной доставки, способствующим лекарственному веществу преодолевать главный барьер – неповрежденный роговой слой кожи – в терапевтически эффективных концентрациях (Ryan D.G. et al., 2003; Brown V.A.S., 2007). Это подтверждается тем, что, несмотря на доказанные преимущества чрескожной доставки, существует ограниченное количество лекарственных веществ (около 20), выпускаемых в трансдермальной форме (Tsakovska I. et al., 2017).

Продолжается поиск путей повышения эффективности трансдермального переноса лекарственных веществ с молекулярной массой более 500 Да с разной степенью растворимостью в гидрофильных и гидрофобных растворителях (Akhtar N. et al., 2020). Один из подходов заключается в использовании так называемых активаторов переноса, которые изменяют термодинамические параметры кожи. Химические переносчики могут создавать пути для диффузии лекарственных веществ, воздействуя на липиды рогового слоя и приводя к нарушению их высокоупорядоченной структуры. Также применяют химические способы модифицирования молекул лекарственных веществ, но, в ряде случаев это приводит к заметному снижению их специфической активности (Karande P. et al., 2009).

Физические способы улучшения проницаемости кожи включают в себя такие воздействия как ионофорез, сонофорез, электропорация, радиочас-

тотные импульсы (Farlow M.R., 2011). Из новейших разработок в этой области можно отметить применение микроигл: ведутся разработки конструкций полых микроигл как резервуара высокомолекулярных лекарственных веществ в трансдермальных системах (Севастьянов В.И. и др., 2011).

Несмотря на то, что с момента появления первых трансдермальных форм прошло более 40 лет, до настоящего времени выбор функционально эффективной системы чрескожной доставки для конкретного вещества проводится эмпирическим путем. Это обусловлено целым рядом причин, а именно:

- жесткими требованиями к биосовместимым свойствам компонентов систем чрескожной доставки;
- сложностью прогнозирования процессов взаимодействия компонентов систем чрескожной доставки и лекарственных веществ с морфологическими структурами кожи;
- влиянием лекарственных веществ на стабильность систем чрескожной доставки;
- особыми требованиями к физико-химическим свойствам лекарственных веществ.

Цель исследования

Разработка экспериментальных подходов к созданию и исследованию биосовместимых систем чрескожной доставки лекарственных веществ.

Задачи исследования

1. На основании результатов собственных исследований предложить общий алгоритм создания систем чрескожной доставки лекарственных веществ.
2. Разработать эмульсионную композицию системы чрескожной доставки.
3. Разработать алгоритм выбора типа (полимерная/эмульсионная) матричной системы чрескожной доставки в зависимости от физико-химических свойств лекарственного вещества.
4. Найти способы повышения диффузии через кожу для конкретного лекарственного вещества.
5. Разработать метод *in vitro* для подбора оптимального состава системы чрескожной доставки лекарственного вещества.
6. Исследовать биосовместимость полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки.
7. Доказать функциональную эффективность трансдермальных терапевтических систем на основе полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки.
8. Доказать возможность использования системы чрескожной доставки иммуномодулятора в составе трансдермальных терапевтических

систем для поддерживающей терапии в технологиях регенеративной медицины.

9. Изучить возможное накопление лекарственного вещества в коже при аппликации трансдермальной терапевтической системы.

Научная новизна

1. Предложен и экспериментально обоснован общий алгоритм создания биосовместимых полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки лекарственных веществ.
2. Показано, что разработанная эмульсионная композиция вода в масле повышает эффективность трансдермального переноса как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных (не более 6000 Да) лекарственных веществ.
3. Предложены и экспериментально обоснованы пути оптимизации чрескожного переноса лекарственных веществ с помощью химических и/или физических активаторов.
4. Разработан двухэтапный метод *in vitro* нахождения оптимального состава системы чрескожной доставки лекарственного вещества с последовательным использованием двух тест-систем.
5. Доказаны биосовместимые свойства полимерной и эмульсионной системы чрескожной доставки.
6. На примере иммуномодулятора аминодигидрофалазиндион натрия в экспериментах *in vivo* показана возможность использования системы чрескожной доставки биологически активных веществ для поддерживающей терапии в технологиях регенеративной медицины.
7. В экспериментах *in vivo* и ограниченных испытаниях с участием добровольцев (фаза 1 и 2) доказана функциональная эффективность лабораторных образцов трансдермальных терапевтических систем с разработанными полимерной и эмульсионной системами чрескожной доставки лекарственных веществ.
8. Установлено, что после применения трансдермальной терапевтической системы в коже может сохраняться лекарственное вещество, в количестве, способном оказывать терапевтическое действие.

Теоретическая и практическая значимость

Общий алгоритм создания биосовместимых полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки лекарственных веществ может быть использован для создания систем чрескожной доставки различных биологически активных веществ, включая лекарственные вещества.

Показана эффективность применения биосовместимой эмульсионной системы доставки, содержащей докучат натрия, для чрескожного переноса как низко-, так и высокомолекулярных веществ, растворимых в водных

средах (патент РФ № 2481822 «Микроэмульсионные композиции для создания трансдермальных и трансмукозальных форм фармацевтических средств и косметических препаратов и способ их получения»).

Наличие в коже лекарственного вещества после применения трансдермальной терапевтической системы, ставит под сомнение утверждение о прекращении ее действия после снятия пациентом. Активное вещество, которое будет продолжать поступать в кровоток после снятия трансдермальной терапевтической системы с кожи, может компенсировать временную задержку начала действия трансдермальной лекарственной формы, что необходимо принимать во внимание при разработке схемы ее многократного применения.

Разработанный скрининг-метод *in vitro*, представляющий собой последовательное использование синтетической (мембрана Strat-M) и биологической (лоскут неконсервированной кожи кролика) тест-систем можно использовать для нахождения оптимального состава системы чрескожной доставки различных биологически активных веществ.

Показана возможность применения чрескожной системы доставки для поддерживающей терапии в технологиях регенеративной медицины. В экспериментах *in vivo* установлено, что аппликация трансдермальной терапевтической системы иммуномодулятора аминокислоты аргинина натрия у крыс стимулирует процессы восстановления печени при ее обширной резекции.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились труды отечественных и зарубежных авторов в области разработок трансдермальных систем доставки. Для решения поставленных задач использован комплекс физико-химических, микроскопических и биологических методов исследования, включающих метод спектрофотометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, атомно-абсорбционной спектрометрии, сканирующей электронной и световой микроскопии. Изучение диффузии лекарственных веществ через мембрану и неконсервированную кожу кролика из лабораторных образцов трансдермальных терапевтических систем проводили в диффузионных ячейках Франца. Биологическое действие трансдермальных терапевтических систем плацебо оценивали методами *in vitro* и *in vivo*, рекомендованными серией межгосударственных стандартов ГОСТ ISO 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий». Функциональную эффективность лабораторных образцов трансдермальной терапевтической системы инсулина изучали на крысах на экспериментальной модели сахарного диабета. Стимулирующее действие лабораторных образцов трансдермальной терапевтической системы иммуномодулятора аминокислоты аргинина

диона натрия исследовали на модели обширной резекции печени крыс по митотической (пролиферативной) активности гепатоцитов в остатке резецированной печени.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Алгоритм создания биосовместимых и терапевтически эффективных полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки лекарственных веществ включает в себя выбор типа системы доставки, подбор активаторов трансдермального переноса *in vitro*, оценку функциональных свойств в модельных экспериментах на животных, а также исследование биологического действия.
2. Диоктилсульфосукцинат натрия в качестве чрескожного переносчика обеспечивает трансдермальный транспорт как низко-, так и высокомолекулярным лекарственным веществам (до 6000 Да).
3. Последовательное использование синтетических мембран и неконсервированной кожи животного при скрининговых исследованиях *in vitro* систем чрескожной доставки сокращает время проводимых исследований и существенно уменьшает количество экспериментов на животных.
4. Разработанные полимерная и эмульсионная системы чрескожной доставки не проявляют местного раздражающего и общетоксического действия.
5. Эксперименты *in vivo* и ограниченные испытания с участием добровольцев (фаза 1 и 2) доказывают функциональную эффективность разработанных систем чрескожной доставки в составе трансдермальных терапевтических систем.
6. Аппликация трансдермальной терапевтической системы на основе эмульсионной системы чрескожной доставки с иммуномодулятором аминоксидигидрофталазиндионом натрия стимулирует процессы регенерации поврежденной печени крыс в модели обширной резекции печени.
7. После прекращения использования трансдермальной терапевтической системы в коже может определяться остаточное количество лекарственного вещества, способное оказывать терапевтическое действие.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

клинического отдела радиационной медицины и Центра биомедицинских и аддитивных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения Государственного научного центра «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России; обособленного подразделения «Центр перспективных технологий» автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий» (г. Краснознаменск); а также в образовательный процесс кафедры трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) и учебно-методическую работу Физтехшколы биологической и медицинской физики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт» (Национальный исследовательский университет).

Лекарственные вещества для создания трансдермальных терапевтических систем

При разработке экспериментальных подходов к созданию систем доставки для чрескожного переноса лекарственных веществ (ЛВ) в работе были выбраны 10 лекарственных субстанций:

1. Инсулин (Sigma-Aldrich[®], США; Экспериментальное предприятие Института биоорганической химии им. М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова РАН).
2. Диацетат бис (1-винилимидазол-N) цинка (Ацизол[®]) (Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского).
3. Кофеин-натрий бензоат (Shandong Xinhua Pharmaceutical Co. Ltd., Китай).
4. Лидокаина гидрохлорид (Bharat serums and vaccines, Индия).
5. Анилокаин (Бромокаин) (ВТК «Анилокаин», Россия).
6. Аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит[®]) («СЭЛВИМ», Россия).
7. Ликопид[®] (АО «Пептек», Россия).
8. Феназепам[®] (АО «Валента Фарм»).
9. Хлорпропамид (Dipharma Francis, Испания).
10. Циклоспорин (Afine, Китай).

Основными требованиями к выбранным субстанциям являются необходимость длительного поддержания постоянной концентрации ЛВ в крови и социальная значимость новой формы лекарственного вещества.

Полимерные композиции для чрескожной системы доставки

Выбор той или иной полимерной композиции для трансдермальной терапевтической системы (ТТС) зависит от природы включаемого в нее лекарственного вещества и необходимой скорости доставки этого вещества в кровоток. Высокомолекулярные полимеры должны обеспечивать эффективное высвобождение ЛВ, но при этом не участвовать в переносе активного вещества и не проникать в глубокие слои кожи. Все полимерные композиции, используемые для разработки систем чрескожной доставки (СЧД), должны соответствовать требованиям документа ЕМА/СНМР/QWP/608924/2014 «Руководство по качеству трансдермальных пластырей».

При наработке лабораторных образцов ТТС с полимерной системой чрескожной доставки в работе были использованы композиции, разрешенные для применения в трансдермальных терапевтических системах:

- «Композиция акриловая адгезивная для трансдермальных терапевтических систем» (ЗАО «Биомир сервис», ТУ 9398-003-54969743-2006) на основе пластифицированного сополимера бутилметакрилата с метакриловой кислотой в смеси диоктилфталата и этилового спирта (акрилового сополимера – 25%). Вязкость составляет 8450 мПа·с (23,3 °С). Данная адгезивная композиция не требует стадии полимеризации. Пленкообразование происходит в результате сушки при температуре не выше 30 °С. Полученная в результате пленка обладает хорошими адгезивными свойствами, не вызывает раздражения кожи, имеет высокую емкость относительно спирторастворимых лекарственных веществ. В состав композиции также входит альфа-токоферол в качестве активатора чрескожного переноса и антиоксиданта.
- Акриловый адгезив DURO-TAK 87-4287 фирмы Henkel Chemical Company. Полимерная композиция содержит винил ацетат, ее вязкость составляет 8000 мПа·с, имеет хорошую адгезию к коже и низкое сдвиговое сопротивление.
- Полилактидгликолид (Р1941, Sigma). Биоразлагаемые полиэфиры полилактид-ко-гликолида (ПЛГА) часто используются для доставки лекарств и биомолекул. Физико-химические свойства ПЛГА определяются молярным соотношением молочной и гликолевых кислот. В работе использовали полимер с соотношением кислот 75:25 соответственно.

Эмульсионные композиции для чрескожной системы доставки

Характерной особенностью эмульсий является возможность вводить в состав как водо-, так и жирорастворимые компоненты, обеспечивая в дальнейшем более высокую абсорбцию активных веществ неповрежденным участком кожного покрова.

Первая эмульсионная композиция была разработана нами для СЧД инсулина. В присутствии переносчика диоктилсульфосукцината натрия удалось подобрать состав эмульсионной композиции, которая бы обеспечивала скорость диффузии гормона через кожу, равную 1,0 Ед./час, что соответствует базальной секреции инсулина поджелудочной железой здорового человека.

В дальнейшем при разработке эмульсионных композиций для каждого конкретного ЛВ состав менялся и усовершенствовался. В табл. 1 представлен состав эмульсии, который был принят за базовый при разработке ТТС различных водорастворимых лекарственных веществ.

Таблица 1

Базовый состав эмульсионной композиции

Фаза	Наименование вещества	Назначение в трансдермальной терапевтической системе	Свойства
Водная	Вода очищенная	Основа водной фазы	В соответствии с ФС 42-2620-97
	Лекарственная субстанция	Активное вещество	Гидрофильный порошок
Масляная	Масло ядер абрикосовых косточек	Основа масляной фазы	Содержит линолевую (30–45%) и олеиновую (55–70%) кислоты
	α -токоферола ацетат	Разрыхлитель кожи и антиоксидант	Липофильная жидкость
	Диоктилсульфосукцинат натрия	Переносчик ЛВ	Амфифильный анионный детергент
	Decaglyn PR-20	Эмульгатор	Липофильное поверхностно-активное вещество с гидрофильно-липофильным балансом 3,2

Вспомогательные вещества для полимерных и эмульсионных систем чрескожной доставки

При разработке как полимерных, так и эмульсионных систем чрескожной доставки в их состав вводили формообразующие вспомогательные вещества, а также активаторы чрескожного переноса, одобренные для использования в лекарственных формах, контактирующих с кожей. Все растворители и вспомогательные вещества, входящие в состав системы чрескожной доставки (СЧД), не должны вызывать токсического, раздражающего и аллергического действия, вступать в реакцию с лекарственным веществом.

В табл. 2 перечислены вспомогательные вещества, которые были использованы в работе при разработке полимерных и эмульсионных систем чрескожной доставки ЛВ.

Таблица 2

Вспомогательные вещества

№	Вспомогательное вещество	Производитель
1	Спирт этиловый	ООО «БиоФармКомбинат», Россия
2	Вода очищенная	ФС 42-2620-97
3	α -токоферола ацетат	BASF SE, Германия
4	Масло ядер косточек абрикоса	Desert Whale Jojoba Company Ltd., США
5	Кора дуба измельченная	АО «Красногорсклексредства», Россия
6	Гидрокарбонат натрия	Sigma-Aldrich®, США
7	Додецилсульфат натрия	AppliChem Panreac, Испания
8	Диоктилсульфосукцинат натрия	Sigma®, США
9	Эмульгатор Nikkol Decaglyn PR-20	Nikko Chemicals CO., LTD, Япония
10	Ланолин	Aroma-Zone, Франция
11	Цетиловый спирт	Sigma Aldrich, США

В качестве переносчика ЛВ через кожу в работе использовали синтетический аналог фосфолипидов липофильно-гидрофильной природы – диоктилсульфосукцинат натрия (докузат натрия). Данное анионное поверхностно-активное вещество широко используется в медицине. Оно склонно к спонтанному мицеллообразованию в водных и органических средах, а также способно менять свою пространственную ориентацию в зависимости от полярности растворителя. Благодаря наличию двух углеводородных цепей докузат натрия способен образовывать стабильные агрегаты с минимальным межфазным натяжением вода/масло. Возможный механизм трансдермального переноса лекарственного вещества в его присутствии заключается в следующем: при прохождении мицелл, содержащих водный раствор ЛВ, через эпидермис их внешняя поверхность обогащена гидрофобными группами, при последующей диффузии мицелл через гидрофильную дерму молекулы докузата натрия начинают разворачивать свои гидрофильные группы в сторону окружающей среды, высвобождая при этом молекулы ЛВ, которое затем диффундирует через стенки капилляров в кровоток.

Вспомогательные материалы для трансдермальных терапевтических систем

Основными элементами конструкций, существующих в настоящее время ТТС, являются: непроницаемая подложка (внешний покровный слой), препятствующий диффузии ЛВ в сторону противоположную коже, а также попаданию влаги извне; чрескожная система доставки, состоящая из матрицы/резервуара и вспомогательных веществ; лекарственное вещество, диспергированное или растворенное в матрице/резервуаре; адгезивный слой для фиксации на коже и защитная антиадгезионная пленка, которая снимается перед аппликацией.

Одним из основных требований к вспомогательным материалам для изготовления ТТС является отсутствие диффузии ЛВ через внешний покровный и защитный слои. Кроме того, покровный слой должен защищать трансдермальную систему от внешнего воздействия во время применения.

В работе для изготовления лабораторных образцов матричных ТТС были использованы следующие вспомогательные материалы:

- ТТС с полимерной системой чрескожной доставки: подложка Cotran 9715 film (3М, США); защитная пленка Scotchpack 1022 pet film (3М, США);
- ТТС с эмульсионной системой чрескожной доставки: подложка из эластичного микрогубчатого материала на основе вспененного поливинилхлорида с адгезивом 3М Foam tape 9773 (3М, США); нетканый материал, являющийся впитывающим элементом повязки ПАЛВ-01 (ООО «Группа Компаний Пальма», Россия, ТУ 9393-005-17168608-2004); защитная антиадгезивная пленка Scotchpack 1022 Release Liner (3М, США).

Для первичной упаковки лабораторных образцов как полимерной, так и эмульсионной ТТС использовали саше (Proflex company, Россия).

Исследования диффузии лекарственных веществ через мембрану / неконсервированную кожу кролика

Динамику выхода ЛВ из лабораторных образцов ТТС изучали через мембрану или неконсервированную кожу кролика в стеклянных диффузионных ячейках Франца при непрерывном перемешивании при 32 °С на анализаторе диффузии лекарственных препаратов HDT 1000 (Copley Scientific Ltd., Великобритания).

Пробы водных растворов лекарственного вещества, отобранные в ходе эксперимента из приемных камер диффузионных ячеек, исследовали одним из трех аналитических методов: спектрофотометрическим, атомно-абсорбционным или методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Использование животных или их изолированной кожи при исследовании чрескожной диффузии лекарственных веществ имеет первостепенное значение для оценки улучшения проницаемости кожи и понимания свойств и механизма действия усилителей переноса. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с международными правилами надлежащей лабораторной практики (Директива 86/609/ЕЕС) и российским законодательством (приказ МЗ РФ № 199н от 01.04.16). В экспериментах *in vitro* и *in vivo* были использованы самцы кроликов породы Шиншилла массой 2,5–3,0 кг и крысы породы Вистар массой 250–350 г, полученные из питомника лабораторных животных «Кролинфо» Московской области. Все животные имели необходимые ветеринарные свидетельства. После доставки из питомника кролики были осмотрены ветеринарным врачом, проходили карантин в течение 14 суток. Каждое животное содержалось в индивидуальной клетке на подстилке для лабораторных животных при искусственном освещении и продолжительности светового дня 12 ч. Температура в помещении поддерживалась на уровне 22 ± 1 °С, относительная влажность воздуха – 45–65%. Рацион питания животных соответствовал ГОСТ Р 50258-92.

Забор кожного лоскута кролика проводили после усыпления животного, используя препараты «Золетил 100» (Virbac Sante Animale, Франция) и «Рометар» (Bioveta, Чехия). На коже в области живота животного был предварительно удален волосяной покров. Кожный лоскут без подкожно-жировой клетчатки использовали в диффузионных ячейках Франца сразу после выделения.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Вычисляли показатели описательной статистики: число наблюдений, среднее арифметическое, медиану, стандартное отклонение, межквартильный разброс. Для определения статистической достоверности различий средних между выборками с нормальным распределением (согласно критерию Колмогорова–Смирнова) применяли параметрические методы (t-критерий Стьюдента). Различия считали статистически достоверными в том случае, если уровень значимости p не превышал порогового значения 0,05.

Экспериментальный подход к подбору систем чрескожной доставки

Конструкция и состав трансдермальной терапевтической системы

Все существующие ТТС можно отнести к одному из трех видов конструкций: резервуарная, матричная и комбинированная. В работе использовали матричную конструкцию ТТС, простая технология изготовления

и удобство в применении которой делает ее более предпочтительной для большинства производителей и потребителей.

Из существующих матричных систем чрескожной доставки было выбрано два типа: полимерная и эмульсионная. Подбор конкретной системы чрескожной доставки осуществляли исходя из свойств лекарственного вещества, а именно его растворимости (рис. 1).



Рис. 1. Схема выбора типа системы чрескожной доставки для трансдермальных терапевтических систем в зависимости от растворимости лекарственного вещества

Если лекарственное вещество хорошо растворимо как в воде/масле, так и в органических растворителях, то выбор чрескожной системы делают на основании сравнения результатов диффузии ЛВ *in vitro* через мембрану или кожу. Определяющим принципом в таком случае будет служить возможность использования тех вспомогательных веществ (переносчиков, активаторов переноса), которые необходимы для диффузии ЛВ через кожу в терапевтически эффективном количестве.

Методика выбора полимерной системы чрескожной доставки лекарственного вещества. Тест растворения

Тест растворения часто используют в качестве метода изучения систем доставки лекарственных веществ с контролируемым высвобождением. В работе этот метод использовали при определении скорости высвобождения ЛВ из СЧД для оценки степени его связывания с полимерной композицией.

На рис. 2 представлена блок-схема подбора полимерной СЧД для ТТС по результатам теста растворения.

За основной параметр теста растворения обычно принимают процент лекарственного вещества, перешедшего в раствор за определенный промежуток времени. При выборе системы чрескожной доставки для ТТС тест растворения проводили на приборе «лопасть для перемешивания» VK 7000/7010 (VARIAN, США) в соответствии с требованиями



Рис. 2. Схема подбора полимерной системы чрескожной доставки лекарственного вещества

ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

В качестве примера выбора полимерной композиции для трансдермальной терапевтической системы приведены результаты сравнения параметров теста растворения для лабораторных образцов ТТС Ацизола® и ТТС лидокаина, где для каждой субстанции были изготовлены 2 вида СЧД: полилактидгликолидная и полиакрилатная. Количество лекарственных и вспомогательных веществ было одинаковым в обоих случаях. Площадь ТТС составляла 10 см². Определение концентрации лекарственных веществ в растворах проводили методом спектрофотометрического анализа по их УФ-спектрам на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Япония). Для Ацизола® максимум спектра поглощения соответствует длине волны 226 ± 2 нм, а для лидокаина – 261 ± 2 нм.

Было показано, что количество ЛВ, вышедшее в 0,9% раствор хлорида натрия из лабораторных образцов ТТС на основе полиакрилатной композиции выше ($18,7 \pm 2,5$ мг Ацизола® и $21,9 \pm 2,1$ мг лидокаина ($n = 6$)), чем для полилактидгликолидной ($8,8 \pm 1,0$ мг Ацизола® и $11,8 \pm 1,7$ мг лидокаина ($n = 6$)).

В случае получения одинаковых величин выхода лекарственного вещества из разных полимерных композиций в тесте растворения, выбор подходящей СЧД целесообразно сделать исходя из результатов исследования диффузии ЛВ из ТТС через неконсервированную кожу кролика *in vitro*.

Такая ситуация сложилась при разработке СЧД хлорпропамида. Были изготовлены две лабораторные партии образцов ТТС с различными полимерными композициями в составе СЧД: «Композиция акриловая адгезивная для ТТС» (СЧД № 1) и акриловый сополимер DURO-TAK 87-4287 (СЧД № 2). Каждая ТТС содержала по 15 мг хлорпропамида и одинаковое количество вспомогательных веществ.

В тесте растворения количество хлорпропамида, вышедшее из ТТС с разными полимерными системами чрескожной доставки, достоверно не отличалось и составляло $5,3 \pm 1,5$ мг ($n = 6$) и $5,6 \pm 1,0$ мг ($n = 6$) соответственно. Количество ЛВ определяли спектрофотометрическим методом по максимуму спектра поглощения на длине волны 231 ± 2 нм. Для дальнейшего выбора полимера была исследована диффузия ЛВ из ТТС через неконсервированную кожу кролика в диффузионных ячейках Франца в течение 24 часов.

Количество хлорпропамида (определяли методом ВЭЖХ), прошедшее через кожу в приемную камеру диффузионной ячейки из ТТС с полимерной СЧД № 1 составило $17,5 \pm 4,1\%$ ($n = 5$), а из ТТС с полимерной СЧД № 2 – $28 \pm 6,8\%$ ($n = 5$). Таким образом, для ТТС хлорпропамида следует выбрать систему чрескожной доставки на основе акрилового сополимера DURO-TAK 87–4287, так как для трансдермальных лекарственных форм выход лекарственного вещества в пределах 30–60% считается приемлемым.

Выбор типа матрицы для чрескожной системы доставки лекарственных веществ широкого спектра растворения

Для лекарственных веществ, растворимых как в воде/масле, так и в органических растворителях, выбор полимерной или эмульсионной системы чрескожной доставки для ТТС может быть сделан на основании результатов исследования диффузии ЛВ из ТТС через неконсервированную кожу животного *in vitro*. Примерами таких лекарственных веществ могут служить антидот угарного газа диацетат бис (1-винилимидазол-N) цинка (Ацизол[®]) и психостимулирующее вещество кофеин.

Измерение количества ацизола[®], диффундировавшего через кожу кролика в приемную камеру ячейки франца, проводили с использованием атомно-абсорбционного анализатора PerkinElmer Analyst A100 (Англия), а кофеина – методом спектрофотометрического анализа на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Япония) при длине волны 273 ± 2 нм, соответствующей максимуму спектра поглощения.

В табл. 3 приведены средние значения скоростей диффузии ацизола[®] и кофеина из ТТС площадью 10 см² с полимерной и эмульсионной композицией за 24 часа эксперимента. В качестве полимерной композиции использовали «композицию акриловую адгезивную для ТТС», в качестве эмульсионной композиции был выбран базовый состав (табл. 3).

Таблица 3

**Диффузия ацизола[®] и кофеина через кожу кролика *in vitro*
из систем чрескожной доставки различного типа**

Лекарственное вещество, содержание в трансдермальной терапевтической системе	Тип чрескожной системы доставки	Скорость диффузии с площади трансдермальной терапевтической системы 10 см ² , мкг/ч
Ацизол [®] , 200 мг	Полимерная	119 ± 23
	Эмульсионная	1840 ± 430
Кофеин, 20 мг	Полимерная	574 ± 77
	Эмульсионная	1431 ± 172

Как видно из таблицы, эмульсионная система доставки обеспечивает более высокие значения скорости диффузии обеих субстанций через кожу по сравнению с полимерной.

Исходя из требуемой высокой лечебной дозы ацизола[®] для достижения терапевтического эффекта антидота (по 60 мг/мл в/м 2–4 раза в сутки), для создания ттс была выбрана эмульсионная система чрескожной доставки.

При полученной скорости диффузии кофеина его теоретически рассчитанная постоянная концентрация в крови в течение 24 часов составит 5,7 мкг/мл для эмульсионной ТТС и 2,2 мкг/мл для полимерной ТТС. По данным литературы, при пероральном приеме 100 мг кофеина максимальная концентрация его в крови равна 1,58–1,76 мкг/мл. Таким образом, терапевтическую концентрацию кофеина в крови пациента можно создать с помощью аппликации ТТС с системой чрескожной доставки на основе полимерной композиции, которая проще в изготовлении по сравнению с эмульсионной композицией.

Оптимизация системы чрескожной доставки для усиления чрескожного переноса лекарственных веществ

Оптимизацию состава системы доставки для усиления чрескожного переноса лекарственных веществ следует осуществлять после выбора ее типа. Тестом может служить исследование диффузии ЛВ через синтетическую мембрану или неконсервированную кожу животного *in vitro*. Для увеличения скорости диффузии лекарственного вещества через кожу применяют химические или физические активаторы чрескожного переноса.

Выбор того или иного способа воздействия на кожу зависит от свойств лекарственного вещества.

На рис. 3 представлена разработанная нами схема подбора чрескожных активаторов переноса лекарственных веществ.



Рис. 3. Этапы оптимизации состава систем чрескожной доставки лекарственных веществ

Увеличение чрескожной диффузии лекарственных веществ с помощью химических переносчиков

Водный экстракт коры дуба

Для оптимизации состава СЧД инсулина были проведены эксперименты по исследованию скорости диффузии гормона через неконсервированную кожу кролика *in vitro* из лабораторных образцов ТТС, в которых водной фазой эмульсионной композиции был экстракт коры дуба с добавлением гидрокарбоната натрия (0,2М). Количество гормона и вспомогательных веществ во всех лабораторных образцах ТТС площадью 10 см² было одинаковым. В качестве контроля исследовали лабораторные образцы ТТС

инсулина с эмульсионной композицией, где в качестве водной фазы использовали 0,2М раствор гидрокарбоната натрия. Концентрацию гормона в приемной камере диффузионной ячейки измеряли после 24-часовой аппликации ТТС.

Показано, что масса инсулина, прошедшего через кожу из эмульсионной композиции на основе экстракта коры дубы в среднем в 2,3 раза больше по сравнению с ТТС без добавления экстракта ($n = 30$): $3,51 \pm 1,33$ мг и $1,55 \pm 0,18$ мг соответственно.

Диоктилсульфосукцинат натрия

Для исследования влияния диоктилсульфосукцината натрия (докузата натрия) на диффузию ЛВ через кожу были изготовлены лабораторные образцы эмульсионной ТТС бромокаина (анилокаина) с содержанием данного переносчика и без него. Количество бромокаина в исследуемых растворах определяли методом ВЭЖХ после 26-часовой аппликации.

При добавлении докузата натрия в эмульсионную композицию для трансдермальной системы доставки с содержанием бромокаина 50 мг удалось добиться увеличения скорости диффузии ЛВ через кожу с $23,1 \pm 3,7$ мкг/ч×см² до $120,1 \pm 21,6$ мкг/ч×см². Более существенное увеличение этого параметра наблюдалось при внесении переносчика в ТТС с содержанием бромокаина 100 мг: скорость возрастала с $31,3 \pm 8,1$ мкг/ч×см² до $332,3 \pm 70,7$ мкг/ч×см².

Таким образом, данные, полученные при исследовании диффузии низкомолекулярного вещества бромокаина через неконсервированную кожу кролика *in vitro*, подтверждают необходимость внесения переносчика докузата натрия в состав эмульсионных систем чрескожной доставки ТТС.

Обоснование необходимости совместного использования двух тест-систем при подборе нескольких активаторов чрескожного переноса *in vitro*

В случае, когда для ЛВ необходим подбор нескольких активаторов чрескожного переноса, исследования становятся трудоемкими и дорогостоящими. Поэтому был предложен двухэтапный *in vitro* скрининг-метод подбора оптимального состава эмульсионных систем доставки с последовательным использованием синтетической мембраны и неконсервированной кожи кролика.

В работе была использована мембрана Strat-M (MercMillipore, Германия), которую применяют для исследования аппликационных лекарственных форм в качестве альтернативы кожи животных. Эта мембрана имеет структуру, похожую на человеческую кожу. В отличие от кожи мембраны Strat-M не требуют специальной подготовки при исследовании диффу-

зии ЛВ. Изучая *in vitro*, например, диффузию циклоспорина из эмульсионной системы чрескожной доставки через мембрану Strat-M, была продемонстрирована принципиальная возможность трансдермального переноса иммуносупрессора.

В качестве биологической тест-системы использовали лоскуты неконсервированной кожи кролика с предварительно удаленным волосным покровом.

Целесообразность совместного использования синтетической и биологической тест-систем показана при выборе оптимального состава эмульсионной системы чрескожной доставки иммуномодулятора аминоксидигидрофалазиндиона натрия (Галавит®). Каждая ТТС содержала 4,6 мг лекарственного вещества. Количество ЛВ, прошедшее через мембрану/кожу определяли методом ВЭЖХ.

При исследовании диффузии аминоксидигидрофалазиндиона натрия из эмульсионных ТТС шести различных составов в тест-системе 1 (ячейка Франца с мембраной Strat-M) было отобрано два состава эмульсионной композиции с наибольшим выходом ЛВ ($29,8 \pm 7,1$ и $31,0 \pm 5,6\%$) для испытаний в тест-системе 2 (ячейка Франца с неконсервированной кожей кролика) в тех же условиях.

Масса ЛВ, прошедшего через неконсервированную кожу из ТТС аминоксидигидрофалазиндиона натрия за 24 часа аппликации, для одной эмульсии составила 58–71% от начального количества ЛВ в ТТС и 39–50% – для второй эмульсии. Заметим, что использование неконсервированной кожи кролика в отличие от синтетической тест-системы позволило выявить различие в скорости диффузии ЛВ из ТТС двух составов, то есть биологическая тест-система оказалась более чувствительной к составам эмульсионных композиций.

Последовательное использование синтетической и биологической тест-систем на начальных стадиях разработки трансдермальных систем доставки дает возможность значительно сократить трудоемкость исследований.

Физические способы повышения чрескожной диффузии лекарственных веществ

Микроиглы

Для обеспечения и усиления транспортировки высокомолекулярных молекул (пептидов, белков, нуклеотидов) применяют физические методы, которые основаны на электрическом (ионофорез и электрофорез, электропорация) и механическом (микроиглы) воздействии на кожу.

Результаты воздействия на кожу микроигл для увеличения чрескожной диффузии показано на примере эмульсионной ТТС инсулина. Разработка конструкции ТТС с полыми микроиглами является трудной и затратной

задачей. В связи с этим эксперименты проводили на модельной системе, состоящей из двух частей: ТТС с лекарственным веществом и аппликатор с неполыми микроиглами, который представлен на рис. 4 слева.

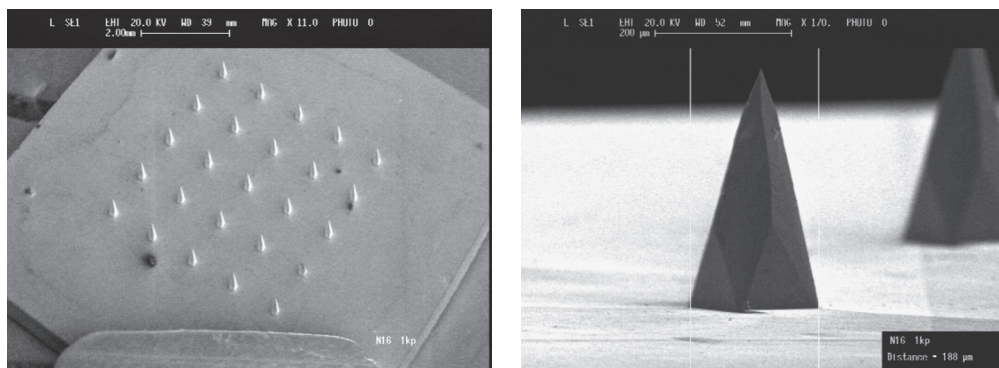


Рис. 4. Микрофотография кремниевых игл для трансдермальных терапевтических систем: слева аппликатор с микроиглами, справа отдельная микроигла

Аппликаторы, изготовленные в НИИ физических проблем им. Ф.В. Лукина (г. Зеленоград), имели вид кремниевых пластин размером 10×10 мм² с кремниевыми микроиглами с защитным слоем из нитрида кремния на подложке.

В экспериментах были использованы аппликаторы с иглами длиной 40 мкм и 150 мкм. Расстояние между микроиглами на планшете в первом случае составило 250 мкм, а во втором случае – 500 мкм. Суть эксперимента заключалась в следующем: на лоскут выделенной кожи кролика накладывали планшет с микроиглами, затем все вместе закрепляли между фланцами донорской и приемной камер диффузионной ячейки. Через определенное время иглы с кожи удаляли, и на кожу накладывали эмульсионную ТТС инсулина. Затем в ячейке Франца измеряли количество диффундировавшего ЛВ через неконсервированную кожу кролика с предварительным воздействием на нее микроигл.

В предварительном эксперименте *in vitro* было оценено влияние времени предварительной аппликации микроигл на диффузию инсулина из ТТС через неконсервированную кожу кролика в течение 24 часов и было выбрано время воздействия, равное 1 часу.

На рис. 5 представлена динамика выхода инсулина *in vitro* из ТТС через неконсервированную кожу в течение 20 часов после предварительного воздействия на нее аппликатора с микроиглами длиной 40 мкм и 150 мкм. В качестве контроля исследовали диффузию инсулина из ТТС через неконсервированную кожу без предварительной аппликации микроигл.

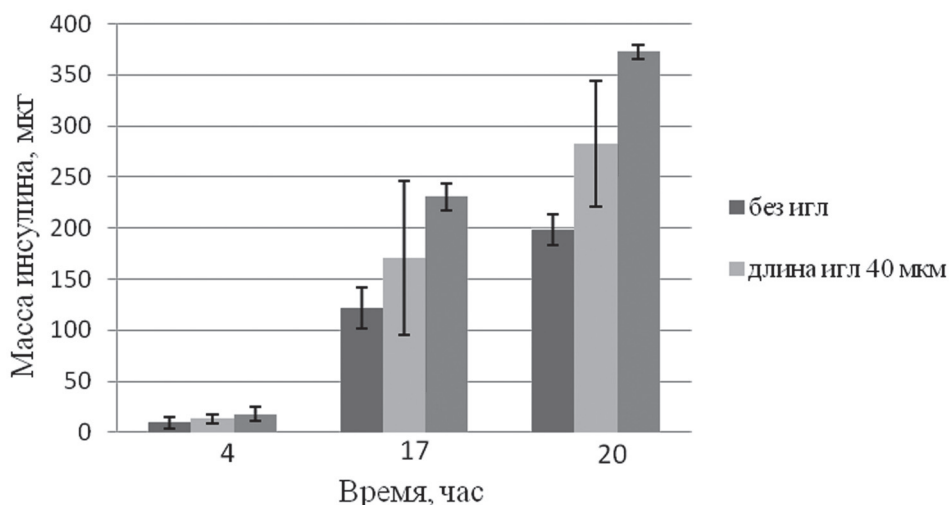


Рис. 5. Динамика выхода инсулина из трансдермальной терапевтической системы через неконсервированную кожу кролика *in vitro* после предварительной аппликации микроигл

Из представленной диаграммы следует, что масса прошедшего через кожу *in vitro* инсулина после предварительной аппликации микроигл длиной как 40 мкм, так и 150 мкм больше, чем в контрольных образцах. Таким образом, продемонстрирована принципиальная возможность усиления диффузии ЛВ при формировании в коже микроканалов с помощью кремниевых микроигл. Однако полученные результаты требуют дальнейшего изучения и усовершенствования конструкции микроигл, так как предварительная аппликация планшета с иглами до использования трансдермальной терапевтической системы не удобна в применении.

Исследования систем чрескожной доставки лекарственных веществ *in vivo*

Разработка системы чрескожной доставки – сложный и длительный процесс, включающий в себя не только поиски состава, конструкции, технологических решений, но и проведение различных исследований по безопасности применения разрабатываемого средства и оценки его функциональных свойств. Такие исследования включают в себя (рис. 6):

- 1) изучение биосовместимости разработанной системы чрескожной доставки в составе ТТС плацебо;
- 2) изучение содержания ЛВ в крови во время аппликации лабораторных образцов ТТС и в коже после их открепления;
- 3) изучение функциональной эффективности лабораторных образцов ТТС.



Рис. 6. Схема исследования разработанной системы чрескожной доставки лекарственного вещества в составе трансдермальной терапевтической системы

Исследование биологического действия систем чрескожной доставки

Исследования биологического действия разработанных систем чрескожной доставки в составе трансдермальных лекарственных форм проводили на полимерной и эмульсионной ТТС плацебо в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий» Часть 11 – Исследование общетоксического действия и Часть 10 – Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия совместно с сотрудниками испытательного лабораторного центра АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», г. Краснознаменск.

Исследования субхронической токсичности

Токсическое действие вспомогательных веществ лабораторных образцов ТТС на системы организма и внутренние органы животных при их многократном аппликационном применении оценивали на двух видах животных: крысах (самцах) и кроликах (самцах). Для субхронического эксперимента было изготовлено 182 лабораторных образца ТТС плацебо с полимерной СЧД, столько же образцов ТТС плацебо с эмульсионной.

Животные были рандомизированы по группам. В качестве критерия принимали массу тела: индивидуальное значение массы не должно было отклоняться от среднего более чем на 10%. Были сформированы три груп-

пы (контрольная и две опытные) крыс, по 10 голов в каждой, и три аналогичные группы кроликов, по 3 головы в каждой. В течение 14 суток ежедневно животным подопытных групп на заранее выбритый участок кожи наклеивали ТТС плацебо площадью 10 см^2 . В качестве контрольных групп были использованы интактные животные (крысы и кролики).

Проведенные исследования лабораторных образцов полимерной и эмульсионной ТТС плацебо в сравнении с группой интактных животных показали, что их непрерывная 14-дневная аппликация не вызывает нарушений функционального состояния основных органов и систем организма как крыс, так и кроликов.

Оценка раздражающего действия

Накожная аппликация трансдермальной терапевтической системы может вызывать местное раздражение кожи. Для оценки раздражающего действия полимерной и эмульсионной ТТС плацебо использовали половозрелых молодых кроликов породы Новозеландские белые весом от 2 до 3,7 кг только со здоровой кожей. Было две группы животных по три кролика в каждой для аппликации полимерной и эмульсионной ТТС плацебо. За сутки до проведения исследований выстригали шерсть на участках площадью примерно $10 \times 10\text{ см}^2$ по обеим сторонам спины. Аппликацию двух образцов ТТС плацебо размером $2,5 \times 4,0\text{ см}^2$ производили на кожу спины кролика с каждой стороны позвоночника и фиксировали повязкой. Через 24 часа снимали повязку и ТТС плацебо, отмечали положения участков аппликации и протирали их теплой водой. Регистрировали состояние каждого участка кожи, где производили аппликации, через 1, 24, 48 и 72 ч после удаления образцов.

Только у одного из трех кроликов через час после открепления эмульсионной ТТС плацебо была обнаружена слегка заметная эритема на обеих областях аппликации. Однако в последующие сутки эти признаки раздражения исчезли. У всех животных после открепления полимерной ТТС плацебо кожа в месте аппликации оставалась неповрежденной на протяжении всего периода исследования.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что аппликация полимерной и эмульсионной ТТС плацебо не вызывает раздражающего действия на кожу кроликов.

Фармакокинетические исследования трансдермальной терапевтической системы аминодигидрофалазиндиона натрия с эмульсионной системой чрескожной доставки

Лекарственное вещество должно не только преодолеть кожный барьер, но и попасть в кровоток (исключение – ТТС с местными анальгетиками). Поэтому изучение *in vivo* содержания ЛВ в крови животного является следующим этапом разработки чрескожных систем доставки.

В качестве примера приведен сравнительный анализ фармакокинетических показателей крови при трансдермальном и внутримышечном введениях иммуномодулятора аминодигидрофалазиндиона натрия (Галавит®) кроликам (40 и 80 мг).

Усредненные фармакокинетические кривые аминодигидрофалазиндиона натрия при аппликации ТТС и внутримышечной инъекции в дозе 80 мг представлены на рис. 7.

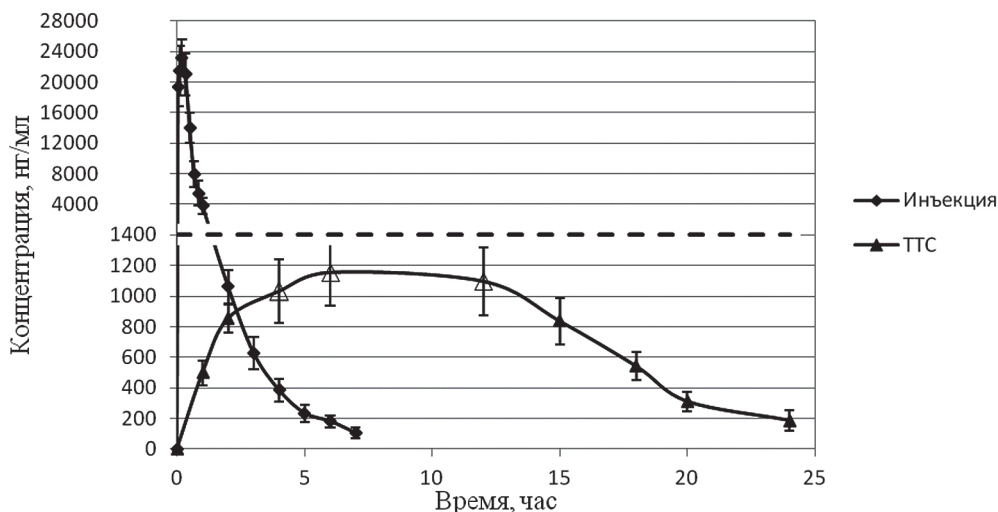


Рис. 7. Усредненная динамика концентрации ($\pm\sigma$) аминодигидрофалазиндиона натрия в плазме крови экспериментальных животных при внутримышечном и трансдермальном введениях дозы 80 мг. Различия значений точек (Δ) статистически не достоверны ($p > 0,05$)

Как видно на рисунке, при дозе аминодигидрофалазиндиона натрия 80 мг максимальный уровень ЛВ в крови при внутримышечном введении достигался к 10-й минуте и составил порядка $23,2 \pm 1,0$ мкг/мл. Через 1 час после инъекции произошло резкое падение до $3,82 \pm 0,42$ мкг/мл. После 7 часов концентрация иммуномодулятора была ниже уровня определения. При чрескожном поступлении препарата аминодигидрофалазиндиона натрия максимальная концентрация составила $1,16 \pm 0,22$ мкг/мл через 6 часов с начала аппликации трансдермальной системы. Отметим, что с 4 по 12 час исследования значения концентрации ЛВ в крови животных была практически постоянной ($p > 0,05$). Далее наблюдали постепенное снижение уровня ЛВ в крови. К 24 часам аппликации концентрация аминодигидрофалазиндиона натрия в крови животных составила $0,186 \pm 0,065$ мкг/мл.

Таким образом, при чрескожном введении аминодигидрофалазиндиона натрия наблюдалось длительное и равномерное поступление лекарственного вещества в кровь.

Рассчитанные фармакокинетические параметры при однократном трансдермальном и внутримышечном введениях иммуномодулятора двух различных доз (40 и 80 мг) экспериментальным животным представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Фармакокинетические параметры трансдермального
и внутримышечного введения аминодигидрофалазиндиона натрия
у кроликов**

Параметры	Способ введения, доза			
	Трансдермальный (n = 3)		Внутримышечный (n = 3)	
	40 мг	80 мг	40 мг	80 мг
$C_{\text{макс}}$, мкг/мл	0,172	1,155	11,6	23,2
$T_{\text{макс}}$, ч	6	6	0,17	0,17
β , 1/ч	0,0702	0,1686	2,74	1,81
$T_{1/2}$, ч	9,8	4,6	0,25	0,38
AUC, ч·мкг/мл	4,7	18,6	7,21	17,54
AUMC, ч ² ·мкг/мл	39,4	187,7	3,98	14,71
MRT, ч	8,4	10,1	0,55	0,84

Снижение концентрации аминодигидрофалазиндиона натрия в крови после стационарного периода при аппликации ТТС характеризовалось временем половинного убывания $T_{1/2}$, которое составило примерно 9,8 часа для ТТС с содержанием 40 мг и 4,6 часа для дозы 80 мг. Среднее время удержания препарата в организме MRT было примерно равно 8,4 часа и 10,1 часа для меньшего и большего содержания ЛВ в ТТС соответственно.

При внутримышечном введении иммуномодулятора период полувыведения $T_{1/2}$ был равен 0,25 и 0,38 часа, а среднее время присутствия препарата в организме – 0,55 и 0,84 часа для дозы 40 и 80 мг.

Из анализа полученных результатов следует, что применение трансдермальной терапевтической системы по сравнению с внутримышечным введением увеличивает среднее время удержания препарата в организме более чем в 12–15 раз. Период полувыведения также увеличивается более чем в 10 раз, что способствует пролонгированию лекарственного эффекта.

Рассчитанная относительная биодоступность трансдермальной системы доставки, содержащей 40 мг аминодигидрофалазиндиона натрия составила 0,65, и для ТТС с 80 мг ЛВ – 1,06. Полученные результаты говорят о

том, что при увеличении дозы ЛВ биодоступность трансдермальной системы доставки становится равной биодоступности при внутримышечном введении иммуномодулятора.

Остаточное количество лекарственного вещества в коже после применения трансдермальной терапевтической системы

Одним из преимуществ трансдермальных терапевтических систем перед традиционными способами введения лекарственных веществ считается немедленное прекращение действия препарата после удаления ТТС с кожи пациента, которое позволяет предотвратить развитие ряда побочных действий лекарственного вещества и избежать передозировки препарата. Однако по мере развития научных знаний об особенностях структуры и свойств кожи стало понятно, что при чрескожном введении существует вероятность накопления лекарственных веществ в глубоких слоях дермы с последующей их диффузией в кровоток даже после снятия ТТС. Следует заметить, что данные, полученные при изучении остаточного количества лекарственного вещества в коже после окончания его трансдермального введения, могут внести существенные изменения в схему применения ТТС.

Для исследования количества ЛВ в коже после прекращения аппликации трансдермальной терапевтической системы были выбраны ТТС аминодигидрофалазиндиона натрия (20 мг) (иммуномодулятор) и ТТС диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка (100 мг) (антидот угарного газа) на основе эмульсионной системы чрескожной доставки.

Аппликацию лабораторных образцов ТТС производили на предварительно выбритые участки кожи спины кроликов-самцов породы Шиншилла у основания шеи в течение 24 часов. Для каждой лекарственной субстанции были проведены исследования содержания ЛВ в коже сразу после открепления ТТС, через 4 часа, одну, две и три недели после удаления лекарственной формы. После того, как кролики были выведены из эксперимента, для анализа забирали кожный лоскут с того места спины, где была наклеена лекарственная форма.

Подкожно-жировую клетчатку (ПЖК) отделяли от дермы и все измельчали. Растворение кожи и подкожно-жировой клетчатки проводили отдельно при 60 °С и постоянном перемешивании в растворе 0,2М фосфатного буфера с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты, ацетилцистеина и папаина.

Количество диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка в растворе определяли методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Количество аминодигидрофалазиндиона натрия в растворе определяли методом ВЭЖХ.

В табл. 5 представлено количество иммуномодулятора, содержащееся в коже и подкожно-жировой клетчатке кроликов на разных сроках после удаления ТТС.

Таблица 5

**Количество аминоксидрофталазиндион натрия
в коже кроликов на разных сроках после открепления
трансдермальной терапевтической системы**

Объект исследования	Количество лекарственного вещества после открепления трансдермальной терапевтической системы, мг			
	Сразу (n = 3)	Через 4 часа (n = 3)	Через 1 неделю (n = 3)	Через 2 недели (n = 2)
Кожа	0,51 ± 0,02	0,10 ± 0,002	0,013 ± 0,005	0,0021 ± 0,0004
Подкожно-жировая клетчатка	0,006 ± 0,003	0,005 ± 0,002	0,005 ± 0,001	0,0013 ± 0,0005

Как видно из таблицы, в кожном лоскуте, контактировавшем с ТТС в течение 24 часов, сразу после ее открепления присутствует 0,516 мг аминоксидрофталазиндиона натрия. На протяжении последующих двух недель наблюдается снижение содержания ЛВ в коже, причем существенное уменьшение количества иммуномодулятора происходит уже в первые 4 часа и составляет 0,41 мг. Данная величина может быть терапевтически значимой в случае трансдермального введения, учитывая небольшую суточную дозу препарата Галавит® (25 мг, перорально). Таким образом, активное вещество, которое будет продолжать поступать в кровоток после снятия ТТС с кожи, может компенсировать временную задержку начала действия трансдермальной лекарственной формы иммуномодулятора, что необходимо принимать во внимание при разработке схемы ее длительного применения.

Аналогичная серия экспериментов была проведена для лабораторных образцов ТТС с антидотом угарного газа. В кожном лоскуте, контактировавшем с ТТС в течение 24 часов, сразу после ее открепления, активное вещество присутствовало в количестве примерно 1 мг (табл. 6).

Таблица 6

**Остаточное количество диацетат бис(1-винилимидазол-N)
цинка в коже кроликов на разных сроках после открепления
трансдермальной терапевтической системы**

Объект исследования	Количество лекарственного вещества после открепления трансдермальной терапевтической системы, мг			
	Сразу (n = 3)	Через 4 часа (n = 3)	Через 1 неделю (n = 3)	Через 2 недели (n = 2)
Кожа	0,92 ± 0,01	0,89 ± 0,03	0,63 ± 0,02	0,19 ± 0,05
Подкожно-жировая клетчатка	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,02	0,05 ± 0,08	0,04 ± 0,03

Через 4 часа после удаления ТТС количество лекарственного вещества в коже и подкожно-жировой клетчатке практически не изменилось. Через одну и две недели количество антидота диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка незначительно снижалось и составило $\sim 0,7$ мг и $\sim 0,25$ мг соответственно. Таким образом, количество выводимого из кожи активного вещества в неделю, равное $0,3\text{--}0,4$ мг, является ничтожно малым в сравнении с необходимой суточной дозой препарата (120 мг перорально) и не может оказывать значимого терапевтического действия.

Через 3 недели после открепления трансдермальной терапевтической системы для обоих ЛВ количество активного вещества в коже было на уровне нижнего предела чувствительности используемых количественных методов.

Исследования трансдермального способа введения аминодигидрофталазиндиона натрия показали, что кожа может являться депо ЛВ и пролонгировать его действие даже после снятия ТТС. В случае с диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка подобного эффекта обнаружено не было, что связано, по-видимому, с разной растворимостью исследуемых лекарственных веществ в биоткани.

Таким образом, при разработке системы чрескожной доставки конкретного лекарственного вещества необходимо исследовать возможное его накопление в слоях кожи в концентрациях, оказывающих терапевтическое действие.

Исследование функциональных свойств трансдермальных терапевтических систем с разработанными системами чрескожной доставки на экспериментальных моделях

В зависимости от того, к какой фармакотерапевтической группе относится активное вещество трансдермальной системы доставки, определяют экспериментальные модели проводимого исследования фармакологической эффективности.

Трансдермальная терапевтическая система аминодигидрофталазиндиона натрия с эмульсионной чрескожной системой доставки: испытания in vivo на модели обширной резекции печени

Большой интерес вызывает проблема ускоренного восстановления печени после обширной резекции у онкологических больных, а также у доноров при родственной трансплантации правой доли печени. В экспериментальных исследованиях обычно используют модель обширной резекции печени (ОРП). Этот вид операции относится к критической травме, так как при этом удаляют 60% и более общей массы органа и часто

возникают клинические проявления острой печеночной недостаточности в постоперационном периоде.

Известно, что митотическая (пролиферативная) активность гепатоцитов снижена в первые сутки после операции, однако уже на вторые сутки отмечается ее повышение. Максимальная митотическая и функциональная активность гепатоцитов наблюдается между вторыми и пятыми сутками после резекции. В научной литературе описаны исследования положительного влияния однократного введения различных иммуномодуляторов на процесс восстановления тканей печени в эксперименте. Можно предположить, что использование пролонгированной лекарственной формы иммуномодулятора в виде трансдермальной терапевтической системы позволит усилить естественный процесс регенерации ткани печени за счет поддержания постоянной ЛВ в крови в течение необходимого времени.

Эксперименты по изучению влияния чрескожного введения иммуномодулятора аминодигидрофалазиндиона натрия на восстановительные процессы в печени после ОРП в экспериментах *in vivo* на ранних сроках была выполнена на 22 крысах-самцах породы Вистар весом 350–380 г на модели обширной резекции печени. Перед моделированием ОРП оперируемых крыс наркотизировали ингаляционно диэтиловым эфиром. С соблюдением правил асептики и антисептики вскрывали брюшную полость, выводили печень в рану и последовательно накладывали лигатуры на основания срединной, левой боковой и правой верхней долей печени, после чего удаляли ~70% общей массы печени. Операцию проводили в утренние часы (в период с 10 до 12 часов), когда суточный ритм митотической активности клеток печени минимален.

Все животные после обширной резекции печени были разделены на две группы. Первую группу ($n = 10$) составили животные с ОРП без лечения. Во второй группе ($n = 12$) сразу после резекции печени проводили аппликацию лабораторных образцов ТТС Галавит® (10 см²) в области спины крыс на участки кожи, с предварительно удаленным волосным покровом. Каждая ТТС содержала 40 мг ЛВ. Продолжительность эксперимента составила 48 часов с однократной заменой ТТС через 24 часа от начала аппликации.

Для оценки динамики восстановления массы печени у каждого оперированного животного сразу после ОРП взвешивали на электронных весах Ohaus Explorer (Switzerland) удаленную часть печени, которую принимали за 70% от общей массы печени. Затем на основании этих данных рассчитывали исходную массу остатка печени для каждого животного. Далее через 48 часов иссекали оставшуюся часть печени, измеряли ее массу и сравнивали полученные значения с рассчитанной исходной массой остатка печени для данного животного. Данный срок исследования был выбран, так как из научных публикаций известно, что отчетливые признаки усиления пролиферативной активности клеток печени после ОРП появляются лишь через 48 часов после выполнения этой операции.

Кроме того, определяли биохимические показатели крови: общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин и печеночные ферменты цитолиза: аланиновую аминотрансферазу, аспарагиновую аминотрансферазу и щелочную фосфатазу. Для этого у крысы под эфирным наркозом надсекали кончик хвоста, пипеткой забирали кровь (28–32 мкл) и наносили ее на тест-полоски Reflotron™, которые сразу же устанавливали в биохимический анализатор Reflotron™ («Roche», Швейцария). В качестве контроля была использована кровь интактных животных ($n = 4$).

Эффективность стимулирующего воздействия чрескожного введения иммуномодулятора на процессы регенерации печени после ОРП оценивали по митотической активности гепатоцитов в остатке резецированной печени. Для этого были приготовлены гистологические препараты иссеченной печени с последующим подсчетом в них митотического индекса (МИ) – количество митотически делящихся клеток на 1000 проанализированных клеток. Для каждого образца на гистологическом срезе ткани печени, окрашенном гематоксилином и эозином, при увеличении микроскопа $\times 400$ (Leica LMLS), определяли количество фигур митоза и среднее (общее) количество клеток. Использовали формулу: $МИ = (M / N) \cdot 1000$, где M – сумма делящихся клеток, N – общее число проанализированных клеток. Митотический индекс выражали в промилле.

Результаты эксперимента показали, что прирост массы остатка печени у опытных животных через 48 часов после резекции составил $43 \pm 10\%$ в группе с ОРП без лечения; в группе животных с ОРП и аппликацией ТТС Галавит® на таком же сроке – $39 \pm 9\%$. Достоверного различия в массе прироста остатка печени не выявлено.

При сравнении биохимических показателей крови на сроке 48 часов после ОРП нами не было обнаружено положительного влияния чрескожного введения иммуномодулятора Галавит® на процессы восстановления печеночного гомеостаза в организме крыс.

Исследование митотической активности гепатоцитов печени через 48 часов после ОРП, оцениваемой по митотическому индексу, позволило установить достоверное ее увеличение в обеих группах по сравнению с исходным значением (до резекции печени), равным $0,14 \pm 0,07\%$. В первой группе животных (ОРП без лечения) величина МИ после 48 часов ОРП в среднем составила $12,70 \pm 4,90\%$, тогда как во второй группе (с аппликацией ТТС Галавит® сразу после ОРП) значение МИ в среднем достоверно выше – $17,43 \pm 4,90\%$, ($p \leq 0,05$).

Обнаруженное стимулирующее воздействие чрескожного введения иммуномодулятора Галавит® на митотическую активность клеток печени подтверждается результатами сравнительного морфологического анализа гистологических препаратов ткани печени. Наблюдали более высокую митотическую активность гепатоцитов через 2 суток в группе 1 с ОРП

(рис. 8, б) по сравнению с исходной тканью (рис. 8, а) и еще более выраженные проявления митотической активности гепатоцитов в группе 2 при аппликации ТТС иммуномодулятора (рис. 8, в).

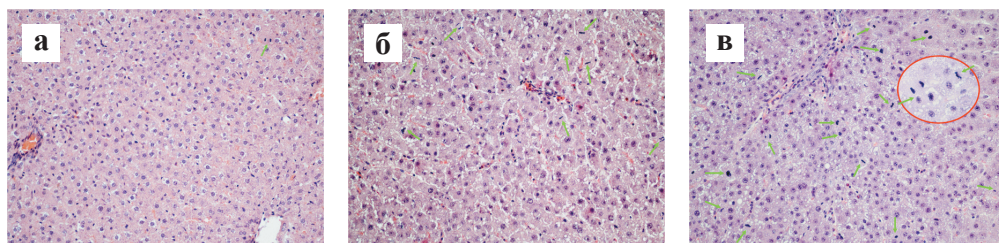


Рис. 8. а – Гистологическая картина исходной ткани печени крысы. Одиночные фигуры митозов в паренхиме (указано стрелкой). б – Митотическая активность гепатоцитов через 48 часов после обширной резекции печени. Стрелками указаны гепатоциты в стадии митоза. в – Митотическая активность гепатоцитов через 48 часов после обширной резекции печени и аппликации трансдермальной терапевтической системы иммуномодулятора. Многочисленные фигуры митозов в поле зрения (указано стрелками); (а, б, в – окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$, в выделенной области $\times 400$)

Отметим, что во всех группах животных летальность отсутствовала в течение всего срока эксперимента.

Таким образом, результаты изучения митотической активности гепатоцитов после обширной резекции печени в исследуемых группах животных показали, что ОРП индуцирует пролиферативную активность гепатоцитов, а чрескожное введение иммуномодулятора Галавит® после ОРП оказывает стимулирующее воздействие на пролиферацию гепатоцитов в остатке резецированной печени. Усиление пролиферативной активности гепатоцитов сопровождается адаптивной перестройкой метаболизма этих клеток, что, по-видимому, и предопределило отсутствие положительного влияния ТТС иммуномодулятора на биохимические показатели печеночного гомеостаза на сроке 48 часов после ОРП.

Трансдермальная терапевтическая система инсулина с эмульсионной чрескожной системой доставки: испытания *in vivo* на модели сахарного диабета

Исследование функциональной активности разработанной эмульсионной системы чрескожной доставки было проведено *in vivo* при аппликации ТТС инсулина у крыс с экспериментальным сахарным диабетом. Была изготовлена лабораторная партия ТТС с эмульсионной СЧД инсулина площадью 4 см²,

содержащая 100 Ед. гормона. В качестве подопытных животных было использовано 25 крыс-самцов линии Вистар массой тела 230–250 г.

Экспериментальный сахарный диабет вызывали внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (Sigma, США). Стрептозотоцин, обладающий избирательным токсическим действием в отношении β -клеток поджелудочной железы, вводили каждому животному внутрибрюшинно по 12 мг/кг/сут в течение 5 дней подряд (суммарная доза – 70 мг/кг). Как показали ранее проведенные исследования, дробное введение стрептозотоцина вызывает окончательную гибель β -клеток, обусловленную развитием аутоиммунного процесса, характерного для сахарного диабета 1-го типа у людей.

Для исключения случаев спонтанной реверсии у животных с экспериментальным сахарным диабетом в исследованиях использовали только крыс со стабильным диабетическим статусом. У всех животных уровень гипергликемии через 2 недели после последнего введения стрептозотоцина составлял не менее 25 ммоль/л. Подопытные животные со стойким экспериментальным сахарным диабетом были рандомизированы на опытную ($n = 15$) и контрольную ($n = 10$) группы.

На участок кожи спины крысы с удаленным волосяным покровом помещали лабораторные образцы ТТС инсулина и дополнительно фиксировали бинтами для предотвращения ее удаления животными. Исследование функциональной эффективности лабораторных образцов ТТС инсулина проводили на протяжении 4 суток с ежедневной заменой исследуемой лекарственной формы. Всем экспериментальным животным опытной группы до начала аппликации ТТС инсулина, во время аппликации и после снятия образца измеряли уровень глюкозы в крови 1 раз в сутки в одно и то же время. В течение всего эксперимента у крыс контрольной группы также ежедневно определяли уровень гликемии. Концентрацию глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены крысы, измеряли с помощью глюкометра One Touch Select (Life Scan Johnson & Johnson, США).

Результаты исследования показали, что средняя величина уровня глюкозы в крови у крыс до аппликации ТТС инсулина составила $28,4 \pm 2,3$ ммоль/л. У всех животных опытной группы на фоне аппликации ТТС инсулина наблюдали снижение уровня глюкозы в крови. Средний показатель гликемии составил $21,2 \pm 3,1$ ммоль/л, что достоверно ниже по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$). Максимальное снижение зафиксировано на уровне 38%, минимальное – 13%.

Через 1 и 3 суток после снятия ТТС инсулина средний уровень глюкозы в группе опытных животных повысился с $21,2 \pm 3,1$ ммоль/л до $24,6 \pm 6,8$ ммоль/л и $24,2 \pm 7,0$ ммоль/л, соответственно, что является статистически достоверным ($p < 0,05$).

Заметим, что у некоторых крыс после открепления образцов ТТС отмечали более медленный рост гликемии. В качестве примера на рис. 9 приведен график изменения гликемии для двух животных.

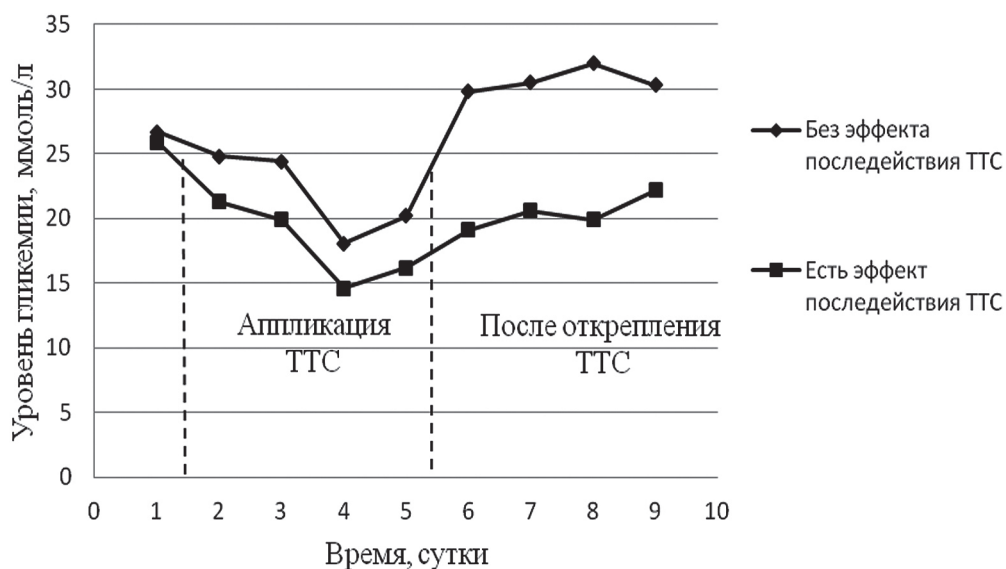


Рис. 9. Динамика гликемии у двух крыс во время аппликации трансдермальной терапевтической системы инсулина и после ее открепления

На графике видно, что уже после первых суток аппликации ТТС инсулина у обоих животных происходило снижение концентрации глюкозы в крови. У одной крысы (нижняя кривая) среднее снижение на время аппликации трансдермальной системы по сравнению с уровнем гликемии до аппликации составило 30,5%, а у второй крысы (верхняя кривая) – 18%. В следующие 4 суток после открепления образца среднее увеличение уровня глюкозы в крови у первой крысы составило 12%, у второй – 29% по сравнению с уровнем глюкозы во время аппликации ТТС.

Сравнивая динамику уровня гликемии у данных животных, можно предположить наличие в ряде случаев эффекта последствия ТТС инсулина. Это, вероятно, обусловлено накоплением гормона в коже или подкожной клетчатке животного и формированием своеобразного депо инсулина, что может быть связано с индивидуальными физиологическими особенностями животного, например, уровнем метаболизма. Такой эффект наблюдали у 8 экспериментальных животных из 15.

Проведенные исследования показали достоверное снижение уровня глюкозы крови у крыс с экспериментальным сахарным диабетом при использовании разработанной эмульсионной системы чрескожной доставки.

***Трансдермальная терапевтическая система инсулина
с эмульсионной чрескожной системой доставки: исследования
с участием добровольцев с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа***

Были проведены исследования эмульсионной ТТС инсулина с участием двух пациентов-добровольцев с сахарным диабетом. Разрешение на проведение данных исследований было получено с согласия этического комитета ГУ НИИТиИО МЗ РФ (протокол заседания № 4 от 14 октября 2004 г.) на Ученом совете ГУ НИИТиИО МЗ РФ (протокол заседания № 6 от 5 ноября 2004 г.).

Способ применения заключался в аппликации ТТС инсулина на внутреннюю поверхность плеча пациента. Уровень сахара в крови регистрировался пациентами самостоятельно с помощью глюкометров. Во время испытаний трансдермальной системы пациенты соблюдали рекомендуемую врачом-эндокринологом диету. ТТС, площадью 10 см², содержала 100 Ед. гормона. Лабораторные образцы трансдермальной терапевтической системы инсулина наклеивали вечером (на ночь) с учетом 10-часовой задержки выхода гормона после начала аппликации.

У первой пациентки аппликация ТТС скомпенсировала сниженную вдвое дозу утреннего пролонгированного инсулина, вводимого путем подкожных инъекций. Также следует отметить тенденцию к стабилизации уровня гликемии в течение суток. У второй пациентки введенная доза инсулина при аппликации ТТС скомпенсировала половину дозы препарата, вводимого инъекционно.

Побочных эффектов и аллергических реакций со стороны кожных покровов не наблюдалось за все время аппликации ТТС у обоих пациентов.

Таким образом, полученный эффект снижения дозы пролонгированного инсулина у пациента с сахарным диабетом I типа и у пациента с инсулин-потребным диабетом II типа при аппликации эмульсионной ТТС инсулина, демонстрирует возможность трансдермального переноса биологически активного гормона.

***Трансдермальная терапевтическая система кофеина
с полимерной чрескожной системой доставки:
исследования с участием здоровых добровольцев***

Для подтверждения фармакологической эффективности полимерной ТТС кофеина были проведены пилотные клинические исследования. В исследование было включено 14 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 28 до 44 лет. Испытания проводились на базе ФГУ «1-й научно-исследовательский институт МО» (г. Купавна) в установленном порядке. Исследование осуществлялось слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым методом. Каждый испытуемый участвовал в двух суточных экспериментах, один из которых проводился с использо-

ванием ТТС, содержащей 50 мг кофеин-бензоата, а другой – с использованием ТТС плацебо.

На протяжении суток (с 9 часов утра до 10 часов утра следующего дня) проводили комплексное обследование испытуемых.

Исследование динамики психофизиологического состояния операторов при аппликации лабораторных образцов полимерной ТТС плацебо показало, что в ходе суточного эксперимента у испытуемых возникает комплекс психофизиологических изменений, свидетельствующих о развитии утомления, которое было наиболее выражено в ночные и ранние утренние часы: значительно ухудшалось самочувствие, снижалась активность, возрастал уровень тревожности и психического утомления, замедлялась сенсомоторная реактивность, снижалась выносливость к физическим нагрузкам. Наиболее отчетливо психостимулирующее действие лабораторных образцов ТТС кофеина проявлялось при оценке субъективного состояния самочувствия, активности и настроения операторов по тестам САН и уровню реактивной тревожности по тесту Спилбергера–Ханина. В ночное время препарат задерживал и предупреждал появление субъективных признаков утомления. Так, значимое ухудшение самочувствия и активности наступало позже (в 6.00 утра), чем после приема плацебо (в 2.00 ночи), и было менее длительным. ТТС кофеина предотвращал также повышение ситуативной тревожности, наблюдаемое на фоне ТТС плацебо с 2.00 ночи до 10.00 утра.

Через 7 часов после применения ТТС кофеина показатели теста на кратковременную зрительную память имели тенденцию к улучшению по сравнению с исходным уровнем, что не наблюдалось после использования плацебо. Через 19 часов с момента аппликации лекарственная форма в отличие от ТТС плацебо способствовала снижению количества ошибочных ответов в реакции выбора.

Исследование биоэлектрической активности мозга выявило значимый психостимулирующий эффект трансдермальной формы кофеина на центральную нервную систему. По влиянию на узкие частотные диапазоны ЭЭГ ее действие достоверно отличалась от ТТС плацебо. Она имела типичный для психостимулирующих средств фармако-ЭЭГ профиль в виде усиления мощности ритмов бета1- и бета2-диапазонов.

Проведенные пилотные клинические исследования с участием здоровых добровольцев показали, что трансдермальная терапевтическая система, содержащая 50 мг кофеина, вызывает центральные и периферические эффекты, характерные для кофеина. Обнаружено, что эффекты, полученные при применении ТТС, длятся дольше (до 23 часов), чем после приема таблетированной формы кофеина (6–12 часов). При однократном применении ТТС кофеина позволяет ослабить и предотвратить снижение активности, ухудшение самочувствия и повышенную тревожность, возникающих через 15 часов непрерывной деятельности.

На основании результатов собственных исследований в работе предложен и экспериментально обоснован алгоритм для создания безопасных и эффективных полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки лекарственных веществ (рис. 10).

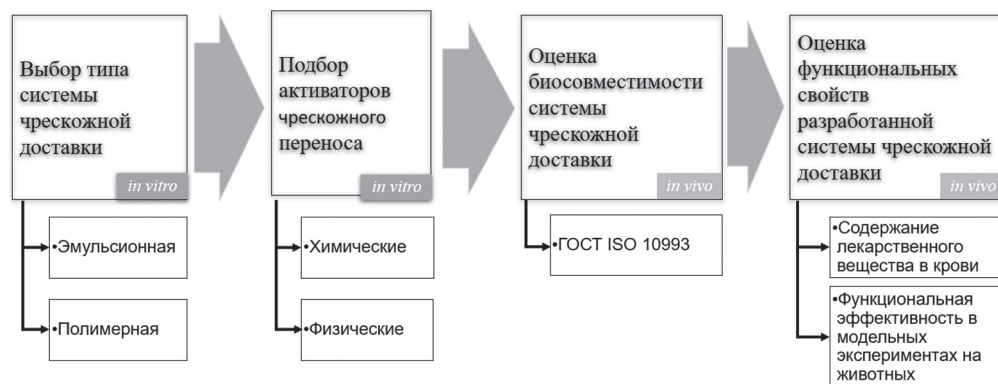


Рис. 10. Алгоритм создания систем чрескожной доставки лекарственных веществ

Эффективность предложенного алгоритма была доказана при разработке 6 полимерных и 6 эмульсионных систем чрескожной доставки для следующих лекарственных веществ: пропранолола, хлорпропамида, ацетилсалициловой кислоты, кофеина, лидокаина, феназепам, инсулина, тестостерона, анилокаина, Ацизола[®], Галавита[®] и циклоспорина.

Заключение

С развитием новых биомедицинских технологий – технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины резко возрос интерес к разработкам новых неинвазивных систем доставки биологически активных веществ, в том числе и лекарственных в качестве поддерживающей терапии, обеспечивающей благоприятные условия для сохранения жизнеспособности и функциональной активности имплантированных клеточно-и тканеинженерных конструкций. Такими перспективными системами являются полимерные и эмульсионные системы чрескожной доставки лекарственных веществ. При разработке и исследовании СЧД был решен ряд взаимосвязанных задач: выбор типа и состава системы чрескожной доставки, доказательство биосовместимости СЧД в составе трансдермальной терапевтической системы, подтверждение функциональной эффективности СЧД и др.

Была разработана биосовместимая эмульсионная композиция, обеспечивающая чрескожную диффузию как низко-, так и высокомолекулярных

лекарственных веществ, растворимых в водных средах. Экспериментально доказана эффективность найденного чрескожного переносчика докучата натрия в составе эмульсионных композиций при исследовании диффузии *in vitro* низкомолекулярного вещества бромкаина и высокомолекулярного инсулина через неконсервированную кожу кролика. Показано, что дополнительное введение в состав разработанной эмульсионной композиции таких химических активаторов переноса как водный экстракт коры дуба, масло ядер косточек абрикоса, α -токоферола ацетата увеличивает скорость чрескожной диффузии лекарственных веществ различной молекулярной массы.

Предложены и экспериментально обоснованы алгоритмы выбора типа полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки для лекарственных веществ, обладающих различными физико-химическими свойствами, а также оптимизация их состава. На примере антидота угарного газа диацетат бис (1-винилимидазол-N) цинка (Ацизол[®]) и психостимулятора кофеина было показано, что терапевтическую концентрацию Ацизола[®] в крови пациента обеспечивает эмульсионная СЧД. Напротив, для кофеина терапевтический эффект достигается при выборе более простой полимерной СЧД, что было подтверждено в ограниченном клиническом исследовании ТТС кофеина с участием здоровых добровольцев

В работе предложен и экспериментально обоснован двухэтапный *in vitro* скрининг-метод подбора оптимального состава эмульсионных систем чрескожной доставки на примере эмульсионной СЧД иммуномодулятора аминодигидрофталазиндиона натрия. Данный подход основан на последовательном использовании синтетической мембраны и неконсервированной кожи кролика при исследовании диффузии лекарственного вещества в ячейках Франца.

Биологическое действие СЧД оценивали по результатам изучения субхронической токсичности и местно-раздражающего действия полимерной и эмульсионной ТТС плацебо на двух видах животных (кролики и крысы) в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993. Проведенные исследования показали, что 14-дневная аппликация полимерной и эмульсионной ТТС плацебо не вызывает нарушений функционального состояния основных органов лабораторных животных. Также установлено, что аппликация не вызывает раздражающего действия на кожу.

Для доказательства возможности использования эмульсионной СЧД в качестве поддерживающей терапии при физиологической регенерации поврежденных органов была выбрана модель обширной резекции печени (ОРП), а в качестве ЛВ – синтетический иммуномодулятор. Исследования показали, что чрескожное введение иммуномодулятора аминодигидрофталазиндион натрия оказывает выраженное стимулирующее воздействие на митотическую активность клеток печени. Найденная закономерность подтверждается результатами сравнительного морфологического анализа

гистологических препаратов ткани печени. В контрольной группе животных с ОРП без аппликации ТТС через 2 суток наблюдали более высокую митотическую активность гепатоцитов, по сравнению с исходной тканью. Вместе с тем, еще более выраженные (достоверные) проявления митотической активности гепатоцитов были в группе животных с ОРП с аппликацией ТТС иммуномодулятора.

Фармакокинетические исследования дают представление о чрескожном поступлении ЛВ в организм, подтверждая и дополняя ранее проведенные исследования *in vitro*. Показано, что применение эмульсионной трансдермальной терапевтической системы по сравнению с внутримышечным введением увеличивает среднее время удержания препарата в организме более чем в 12 раз, а период полувыведения – более чем в 10 раз, что может способствовать пролонгированию терапевтического эффекта. Рассчитанная относительная биодоступность трансдермальной системы доставки, содержащей 80 мг аминодигидрофалазиндиона натрия, составила 1,06, что соответствует биодоступности при внутримышечном введении иммуномодулятора в той же дозе.

Как известно, одним из преимуществ трансдермальных терапевтических систем перед традиционными способами введения лекарственных веществ считается немедленное прекращение действия препарата при откреплении ТТС с кожи пациента. Было обнаружено, что в течение не менее двух недель после прекращения 24-часовой аппликации ТТС в коже кролика определяется количество лекарственного вещества, потенциально способного оказывать терапевтическое действие.

При исследовании функциональной эффективности эмульсионной системы чрескожной доставки инсулина в модельных экспериментах *in vivo* показано достоверное снижение уровня глюкозы в крови у крыс с экспериментальным сахарным диабетом. Снижение составило $26 \pm 8\%$ относительно исходных значений, в то время как в контрольной группе крыс гликемия оставалась стабильно высокой на протяжении всего эксперимента и составляла $28,4 \pm 1,4$ ммоль/л.

Проведены предварительные исследования пролонгированного действия эмульсионной ТТС инсулина у добровольцев с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Было показано, что однократная аппликация лабораторных образцов ТТС, содержащая 100 Ед. гормона, позволила поддерживать нормальный уровень сахара в крови в течение 48 часов на фоне двукратного ежесуточного снижения пациентами дозы инъекционного пролонгированного инсулина.

В ходе выполнения данной работы и последующих исследований предложенный алгоритм или его составляющие были применены на разных стадиях разработки биосовместимых и функционально эффективных систем чрескожной доставки различных лекарственных веществ (табл. 7).

Таблица 7

**Трансдермальные терапевтические системы
на основе разработанных систем чрескожной доставки**

№	Наименование	Назначение	Тип системы чрескожной доставки
1	ТТС пропранолола	Гипотензивное средство	Полимерная
2	ТТС хлорпроамида	Сахарный диабет II типа	Полимерная
3	ТТС ацетилсалициловой кислоты*	Противовоспалительное, антитромботическое средство	Полимерная
4	ТТС инсулина	Сахарный диабет I типа	Эмульсионная
5	ТТС кофеина	Психостимулирующее средство	Полимерная
6	ТТС лидокаина	Местное обезболивающее средство	Полимерная
7	ТТС анилокаина	Местное обезболивающее средство	Эмульсионная
8	ТТС Ацизола®	Антидот угарного газа	Эмульсионная
9	ТТС феназепам	Транквилизатор	Полимерная
10	ТТС тестостерона*	Гормональное средство	Эмульсионная
11	ТТС Галавита®	Иммуномодулятор	Эмульсионная
12	ТТС циклоспорина	Иммуносупрессор	Эмульсионная

Примечание. * Трансдермальные терапевтические системы (ТТС), не вошедшие в данную работу.

Таким образом, основные результаты работы можно сформулировать следующим образом:

- предложен и экспериментально обоснован алгоритм создания биосовместимых и функционально эффективных полимерных и эмульсионных систем чрескожной доставки лекарственных веществ;
- доказана биосовместимость и функциональная эффективность разработанных полимерных и эмульсионных систем доставки для лекарственных веществ различной растворимости и молекулярной массы;
- показана перспективность применения систем чрескожной доставки ЛВ для поддерживающей терапии в технологиях тканевой инженерии и регенеративной медицины;
- доказано возможность создания систем чрескожной доставки для веществ с молекулярной массой более 500 Да;
- подвергнуто сомнению одно из преимуществ трансдермальной формы ЛВ – прекращение его действия после открепления ТТС.

Выводы

1. Предложен и экспериментально обоснован общий алгоритм создания чрескожных биосовместимых полимерной и эмульсионной систем доставки лекарственных веществ.
2. Разработана биосовместимая эмульсионная композиция, содержащая анионное поверхностно-активное вещество диоктилсульфосукцинат натрия в качестве переносчика для чрескожной доставки как низко-, так и высокомолекулярных лекарственных веществ, растворимых в водных средах.
3. Экспериментально обоснованы алгоритмы выбора типа полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки для лекарственных веществ, обладающих различными физико-химическими свойствами, а также оптимизации их состава.
4. Показано, что дополнительное введение в состав эмульсионной композиции таких химических активаторов переноса как водный экстракт коры дуба, масло косточки ядер абрикоса, α -токоферола ацетата увеличивает скорость чрескожной диффузии лекарственных веществ различной молекулярной массы.
5. Разработан двухэтапный *in vitro* скрининг-метод подбора оптимального состава композиций для эмульсионных системы чрескожной доставки с последовательным использованием синтетической мембраны и неконсервированной кожи в диффузионных ячейках Франца.
6. Биологическое действие разработанных полимерной и эмульсионной систем чрескожной доставки соответствует требованиям стандартов серии ГОСТ Р ИСО 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий», часть 10 и часть 11, что доказано на двух видах животных.
7. Применение разработанной эмульсионной системы чрескожной доставки, по сравнению с внутримышечным введением, позволяет увеличить период полувыведения иммуномодулятора более чем в 10 раз, что обуславливает пролонгированное действие лекарственного вещества.
8. Функциональная эффективность разработанной эмульсионной системы доставки инсулина подтверждена в модельных экспериментах *in vivo* на крысах с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа и результатами пилотного клинического исследования с участием добровольцев с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.
9. Эффективность полимерной системы чрескожной доставки доказана в ограниченном клиническом исследовании трансдермальной терапевтической системы кофеина с участием здоровых добровольцах. Однократная аппликация лабораторных образцов трансдермальной терапевтической системы кофеина предотвращает снижение актив-

ности и повышенную тревожность, возникающих через 15 часов непрерывной суточной деятельности в стрессовых ситуациях.

10. Показана возможность применения чрескожной системы доставки для поддерживающей терапии в технологиях регенеративной медицины. На модели обширной резекции печени крыс обнаружено, что аппликация трансдермальной формы с эмульсионной чрескожной системой доставки иммуномодулятора аминоксидигидрофалазиндиона натрия стимулирует процессы регенерации печени.
11. После прекращения аппликации трансдермальной системы остаточное количество лекарственного вещества в коже может определяться в течение не менее двух недель, что свидетельствует о возможной пролонгации его терапевтического действия.

Практические рекомендации

1. При предварительном выборе вида системы чрескожной доставки лекарственных веществ конкретного лекарственного вещества следует учитывать его молекулярную массу и растворимость в различных средах.
2. Для стабилизации и уменьшения размера частиц эмульсионных композиций до размеров порядка 1–10 мкм рекомендуется использовать ультразвуковой гомогенизатор (частота колебаний 24 кГц, механическая амплитуда 33 мкм, мощность 11,0 Вт, режим работы: действие 0,5 сек, пауза 0,5 сек).
3. Для определения предварительного состава системы чрескожной доставки для конкретного лекарственного вещества целесообразно использовать синтетические тест-системы, представленные мембраной Strat-M, затем для окончательного выбора лучшего состава использовать биологические тест-системы, представленные лоскутом неконсервированной кожи кролика.
4. Оптимальный состав полимерной или эмульсионной системы чрескожной доставки определяется по значению скорости диффузии лекарственного вещества через кожу в экспериментах *in vitro*, при которой возможно достижение его терапевтической концентрации в крови.
5. Исследования чрескожной диффузии лекарственных веществ через неконсервированную кожу кролика рекомендуется проводить на кожных лоскутах, выделенных с брюшной области с предварительно удаленным волосным покровом. Для учета индивидуальных особенностей кожи отдельной особи следует проводить исследование не менее чем на трех кроликах, используя от каждого от 3 до 5 лоскутов кожи.
6. Необходимо определять количество лекарственного вещества в коже после окончания аппликации трансдермальной терапевтической системы для оценки возможной пролонгации терапевтического эффекта.

Рекомендуется растворять подкожно-жировую клетчатку и кожный лоскут в растворе фосфатного буфера с добавлением ацетилцистеина, ЭДТА и папаина. Папаин следует использовать в концентрации 2,5 мг/мл для подкожно-жировой клетчатки и 5 мг/мл для кожи.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Севастьянов В.И. Трансдермальные системы введения инсулина / В.И. Севастьянов, Л.А. Саломатина, **Е.Г. Кузнецова**, Н.В. Яковлева, В.И. Шумаков // Медицинская техника. – 2003. – № 2. – С. 21–25.
2. **Кузнецова Е.Г.** Трансдермальные коллагенсодержащие системы доставки инсулина / **Е.Г. Кузнецова**, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2003. – № 4. – С. 59–63.
3. Севастьянов В.И. Матричные и резервуарные трансдермальные терапевтические системы инсулина на основе нетканых и полимерных материалов / В.И. Севастьянов, Л.А. Саломатина, **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Собко, В.И. Шумаков // Перспективные материалы. – 2004. – № 4. – С. 44–48.
4. Собко О.М. Первый опыт клинического применения трансдермальной терапевтической системы инсулина / О.М. Собко, **Е.Г. Кузнецова**, Л.А. Саломатина, Т.Н. Гончарова, В.И. Севастьянов, В.И. Шумаков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2004. – № 2. – С. 45–46.
5. Севастьянов В.И. Трансдермальная лекарственная форма ацизола - антидота угарного газа / В.И. Севастьянов, Л.А. Саломатина, **Е.Г. Кузнецова**, М.В. Серегина, Ю.Б. Басок // Перспективные материалы. – 2008. – № 6. – С. 55–59.
6. Курылева О.М. Исследования специфической эффективности трансдермальной терапевтической системы кофеина на здоровых добровольцах / О.М. Курылева, О.Н. Грачева, О.А. Вятлева, **Е.Г. Кузнецова**, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 1. – С. 40–44.
7. Саленко Ю.А. Трансдермальная терапевтическая система кофеина как средство коррекции психофизиологического состояния человека при длительной операторской деятельности без сна / Ю.А. Саленко, О.Н. Грачева, О.А. Вятлева, **Е.Г. Кузнецова**, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Военно-медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 89–90.
8. **Кузнецова Е.Г.** Матричные трансдермальные системы доставки кофеина на основе полимерной и эмульсионной композиций / **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Медицинская техника. – 2008. – № 3. – С. 33–35.
9. **Kuznetsova E.G.** Matrix transdermal systems for caffeine delivery based of polymer and emulsion compounds / **E.G. Kuznetsova**, O.M. Kuryleva, L.A. Salomatina, V.I. Sevastyanov // J. Biomedical Engineering. – 2008. – Vol. 42. – № 3. – P. 141–144.
10. Рыжикова В.А. Влияние активатора переноса на функциональные свойства матричных трансдермальных терапевтических систем бромокаина / В.А. Ры-

- жикова, А.А. Тихобаева, Л.А. Саломатина, С.В. Курсаков, **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, В.И. Севастьянов // Перспективные материалы. – 2014. – № 2. – С. 26–32.
11. Ryzhikova V.A. Effect of the transfer activator on functional properties of the bromocain matrix transdermal therapeutic systems / V.A. Ryzhikova, A.A. Tikhobayeva, L.A. Salomatina, S.V. Kursakov, **E.G. Kuznetsova**, O.M. Kuryleva, V.I. Sevastianov // Inorganic Materials: applied research. – 2014. – Vol. 5. – № 5. – P. 498–503.
12. Рыжикова В.А. Определение стабильности трансдермальной терапевтической системы местного анестетика бромокаина / В.А. Рыжикова, **Е.Г. Кузнецова**, В.Ю. Белов, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – № 4. – С. 89–95.
13. **Кузнецова Е.Г.** Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способ его усиления / **Е.Г. Кузнецова**, В.А. Рыжикова, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 17 – № 2. – С. 152–162.
14. **Кузнецова Е.Г.** Микроиглы как способ увеличения трансдермальной доставки инсулина / **Е.Г. Кузнецова**, В.А. Рыжикова, Л.А. Саломатина, В.А. Тукмачев, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – № 4. – С. 87–92.
15. **Кузнецова Е.Г.** Исследование характеристических параметров микроэмульсионной композиции для трансдермальной доставки инсулина / **Е.Г. Кузнецова**, В.А. Рыжикова, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Разработка и регистрация лекарственных средств – 2017. – № 2(19). – С. 66–72.
16. **Кузнецова Е.Г.** Специфическая эффективность микроэмульсионной матричной трансдермальной терапевтической системы инсулина (экспериментальная модель сахарного диабета 1 типа) / **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, Г.Н. Скалецкая, Н.Н. Скалецкий, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – № 3. – С. 40–45.
17. Курсаков С.В. Разработка и валидация методики определения витамина Е в микроэмульсионных композициях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / С.В. Курсаков, **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 3 (24). – С. 88–95.
18. **Кузнецова Е.Г.** Исследование возможности трансдермального переноса циклоспорина на модельных системах / **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, В.Ю. Белов, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – № 1. – С. 135–141.
19. **Кузнецова Е.Г.** Экспериментальное исследование диффузии иммуномодулятора Галавит® в модельной системе / **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 92–97.
20. Курсаков С.В. Разработка и валидация методики определения глюкозаминилмурамилдипептида в водных растворах методом высокоэффективной

- жидкостной хроматографии / С.В. Курсаков, **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, С.В. Гурьянова, О.Ю. Борисова, Г.О. Гудима, В.И. Севастьянов // Иммунология. – 2020. – Т. 41. – № 1. – С. 74–82.
21. **Кузнецова Е.Г.** Влияние компонентов микроэмульсионной системы на трансдермальный перенос иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида / **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, С.В. Курсаков, С.В. Гурьянова, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 149–155.
22. **Кузнецова Е.Г.** Применение синтетической и биологической тест-системы при разработке трансдермальных терапевтических систем / **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Перспективные материалы. – 2020. – № 8. – С. 49–59.
23. **Kuznetsova E.G.** The combined use of synthetic and biological test systems in the development of transdermal therapeutic systems / **E.G. Kuznetsova**, O.M. Kuryleva, L.A. Salomatina, V.I. Sevastianov // Inorganic Materials: applied research. – 2021. – № 12. – P. 386–392.
24. **Кузнецова Е.Г.** Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермального и внутримышечного введений препарата Галавит® / **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, С.В. Курсаков, З.З. Гоникова, А.О. Никольская, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 114–121.
25. **Кузнецова Е.Г.** Влияние трансдермальной терапевтической системы иммуномодулятора на регенерационную активность печени / **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, Л.А. Кирсанова, З.З. Гоникова, А.О. Никольская, Н.П. Шмерко, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 89–95.
26. **Кузнецова Е.Г.** О возможности терапевтического действия после окончания аппликации трансдермальной системы доставки лекарственных веществ / **Е.Г. Кузнецова**, О.М. Курылева, Л.А. Саломатина, С.В. Курсаков, В.Ю. Белов, З.З. Гоникова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 119–124.

Глава в книге

1. Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Тихобаева А.А., Басок Ю.Б., Курылева О.М., Алексеева О.С., **Кузнецова Е.Г.** Трансдермальные терапевтические системы. В книге: Биосовместимые материалы (учебное пособие) / Под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. – М.: МИА, 2011. – Часть III. – Глава 2. – С. 309–345.

Патент

1. Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., **Кузнецова Е.Г.**, Тихобаева А.А. Микроэмульсионные композиции для создания трансдермальных и трансмукозальных форм фармацевтических средств и косметических препаратов, и способ

их получения. Патент на изобретение RU 2481822 C1, 20.05.2013 (заявка № 2012106092/15 от 21.02.2012). Дата регистрации 20.05.2013, опубликовано 20.05.2013, Бюл. № 14.

Тезисы докладов

1. **Kuznetsova E.G.**, Salomatina L.A., Skaletskiy N.N., Sevastianov V.I. Transdermal insulin delivery systems with collagen matrix. 1st EUFEPS Conference on Optimising Drug Delivery and Formulation: New Challenges in drug Delivery. – 2003, Versailles, France. – P. 177–178.
2. **Кузнецова Е.Г.**, Саломатина Л.А., Курылева О.М., Севастьянов В.И. Трансдермальная терапевтическая система как альтернативный способ введения пролонгированного инсулина. Материалы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 18–22 апреля 2005. – М. – С. 674.
3. **Kuznetsova E.G.**, Kuryleva O.M., Salomatina L.A., Sevastianov V.I. Transdermal delivery of insulin from synthetic matrix: experimental investigation and clinical studies. Abstracts: XXXII Annual ESAO Congress, 5–8 October 2005, Bologna – Italy. The International Journal of Artificial Organs. – 2005. – Vol. 28. – № 9. – P. 896.
4. **Kuznetsova E.G.**, Kuryleva O.M., Salomatina L.A., Sevastianov V.I. Comparative analysis of different types of transdermal insulin delivery systems. 5th World Meeting on Pharmaceutical, Biopharmaceutical and Pharmaceutical Technology. 27–30 March 2006. – Geneva.
5. Рыжикова В.А., Саломатина Л.А., Тихобаева А.А., **Кузнецова Е.Г.**, Севастьянов В.И. Влияние активатора переноса на диффузию бромokaина из матричных трансдермальных терапевтических систем. Материалы VII Всероссийского съезда трансплантологов, 28–30 мая 2014 года, Москва // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16. – № 5. – С. 280.
6. Белов В.Ю., **Кузнецова Е.Г.**, Курылева О.М., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И. Применение метода ВЭЖХ для количественного определения циклоспорина при разработке трансдермальной терапевтической системы. Материалы IX всероссийского съезда трансплантологов, 17–19 сентября 2018 года, Москва // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 5. – С. 139.
7. **Кузнецова Е.Г.**, Курылева О.М., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И. Экспериментальное исследование чрескожного переноса иммуномодулятора галавит. Материалы IV Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов», 7–9 октября 2019 года, Москва // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21 – № 5. – С. 154.
8. **Кузнецова Е.Г.**, Курылева О.М., Саломатина Л.А., Курсаков С.В., Севастьянов В.И. Влияние компонентов микроэмульсионной композиции на чрескожную диффузию иммуномодулятора синтетической природы. Материалы X Всероссийского съезда трансплантологов, 5–7 октября 2020 года, Москва // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 146.

9. **Кузнецова Е.Г.**, Курылева О.М., Саломатина Л.А., Курсаков С.В., Гоникова З.З., Севастьянов В.И. Исследования *in vivo* содержания иммуномодулятора аминоксидигидрофалазиндиона натрия в коже животного при трансдермальном способе введения. Материалы V Российского национального конгресса трансплантологов, 27–29 сентября 2021 года, Москва // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 158.
10. **Kuznetsova E.G.**, Kuryleva O.M., Salomatina L.A., Sevastianov V.I. The role of synthetic and biological test systems in the development of transdermal drug delivery systems. International Conference and Exhibition on the Future of Pharmaceuticals and Novel Drug Delivery Systems. 28–29 March, 2022. – Paris, France. – P. 33–34.

Список сокращений

ВВ	–	вспомогательное вещество
ВЭЖХ	–	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЛВ	–	лекарственное вещество
МИ	–	митотический индекс
МНН	–	международное непатентованное название
ОРП	–	обширная резекция печени
ПЛГА	–	полилактид-ко-гликолид
СЧД	–	система чрескожной доставки
ТТС	–	трансдермальная терапевтическая система
ФИТЦ	–	флуоресцеинизотиоцианат
ЭЭГ	–	электроэнцефалография

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

ДОНОРЫ ПЕЧЕНИ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Воронов Д.В., Минина М.Г.

Трансплантация печени (ТП) на сегодняшний день является стандартным методом лечения пациентов с терминальной стадией острой и хронической печеночной недостаточности независимо от этиологии. В мире ежегодно выполняется более 80 000 операций трансплантации печени. Выживаемость после трансплантации печени значительно улучшилась за последние 25 лет, составив 96 и 71% в течение 1-го года и 10 лет после трансплантации, соответственно. Среди наиболее частых нозологий пациентов, которым выполняется трансплантация печени, отмечаются цирроз печени – 57,0%, первичные и вторичные (метастатические) раки печени – 15,0%, холестатические заболевания печени – 10,0%, острая печеночная недостаточность – 8,0% [Rene A. et al., 2012, Клинические рекомендации EASL, 2016].

По данным Eurotransplant, в 2020 г. в активном листе ожидания на трансплантацию печени находились 1481 человек, при этом число регистраций новых кандидатов составило 2446. За этот же период времени выполнено 1323 трансплантации печени от посмертных доноров [www.eurotransplant.org]. В листе ожидания на трансплантацию печени в РФ в 2020 г. состояло 2237 реципиентов, при этом число трансплантаций составило 559 [Готье С.В. и соавт., 2021].

В Москве в 2020 г. изъятия органов были выполнены у 263 эффективных доноров, в том числе у 187 из них печень была использована для трансплантации (72,6%). С учетом повышения среднего возраста эффективных доноров органов, очевидно, что столь высокий удельный вес эксплантаций донорской печени связан с расширением критериев селекции доноров печени. В публикациях отечественных авторов практически не исследуется вопрос использования доноров с расширенными критериями при трансплантации печени. Встречаются единичные публикации, преимущественно посвященные морфологической оценке донорской печени с целью ее пригодности для трансплантации, без учета медико – эпидемиологических и клинических характеристик донора [Хубутия М.Ш. и соавт., 2018; Нуриахметов Р.Р. и соавт., 2021].

Цель исследования

На основании анализа медико-эпидемиологических, клинических и лабораторных характеристик доноров печени обосновать возможность и безопасность расширения критериев донорства печени для трансплантации.

Задачи исследования

1. Изучить динамику числа трансплантаций печени в Москве в 2012–2020 гг. и медико-эпидемиологические характеристики эффективных доноров печени, определить влияние расширения критериев донорства печени на динамику числа трансплантаций печени.
2. Дать оценку эффективным донорам печени в городе Москве, исходя из принятых международных определений доноров печени с расширенными критериями.
3. Определить структуру отказов от донорства печени, выявить факторы, влияющие на отказ от использования донорской печени для трансплантации.
4. Выявить предикторы тяжелого стеатоза печени у доноров; определить оптимальные модели предикторов стеатоза печени, их чувствительность и специфичность.
5. Провести сравнительный анализ показателей 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов после трансплантации печени от доноров разных возрастных групп и с различной степенью тяжести стеатоза печени.

Научная новизна

На самом большом пуле доноров в России, в городе Москве, впервые использовался показатель темпов прироста для сравнения динамики донорской активности и результативности использования доноров для трансплантации печени, что позволило доказать влияние расширения критериев донорства печени на эффективность ее использования для трансплантации.

Показано, что критерии расширения донорства печени в Москве не достигли уровня аналогичных показателей, используемых в международной практике.

Доказано, что расширение критериев доноров печени способствует увеличению числа трансплантаций печени на 100 пациентов из листа ожидания.

Показано, что относительный риск отказа от использования печени для трансплантации сопоставим практически для всех донорских факторов, влияющих на отказ, кроме стеатоза печени, когда значение относительного риска увеличивается вдвое.

Определены клиничко-лабораторные характеристики донора, выступающие предикторами тяжелого стеатоза печени.

Доказано, что увеличение возраста донора и степени выраженности стеатоза печени донора достоверно не влияют на показатели 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование динамики донорской активности и полноты использования пула доноров для трансплантации, темпов прироста числа всех эффективных доноров и эффективных доноров печени, показателя числа трансплантаций на 100 пациентов из листа ожидания, несомненно, является значимым вкладом в теоретические знания о донорстве органов и их трансплантации.

Использование доноров старших возрастных групп, 60–65 и более 65 лет для трансплантации печени имеет важное практическое значение с позиции накопления опыта работы с донорами, имеющими расширенные критерии.

Выявленные в результате исследования множественные предикторы отказа от донорской печени для трансплантации необходимо учитывать в текущей работе региональных донорских центров и групп, но ни один из факторов не является достаточным для принятия решения об отказе от печени донора на этапе первичной оценки.

Выявленные предикторы значимого стеатоза печени являются доступными вспомогательными средствами в процессе первичной оценки донора печени для трансплантации.

Анализ показателей выживаемости групп реципиентов после трансплантации печени от доноров со стеатозом, а также от доноров старшей возрастной группы, свидетельствуют об обоснованности использования доноров печени с расширенными критериями.

Основные положения, выносимые на защиту

1. До расширения клинических, лабораторных и морфологических критериев донорства печени для трансплантации имелось несоответствие высоких темпов прироста донорской активности уровню использования доноров для трансплантации печени в Москве в 2012–2018 гг. и значительное увеличение интенсивности использования доноров печени для трансплантации в 2019–2020 гг. после расширения критериев донорства.
2. В Москве организована практика работы с донорами печени, имеющими расширенные критерии, но в сравнении с международной практикой российские критерии имеют резерв для дальнейшего расширения.
3. Все выявленные в диссертационном исследовании факторы донора, достоверно влияющие на отказ от использования печени для транс-

плантации, имеют аналогичные значения относительного риска отказа от печени, кроме стеатоза печени, при котором относительный риск увеличивается двукратно.

4. Удовлетворительная прогностическая способность ферментов печени доноров, АЛТ и АСТ, при установленных пороговых уровнях их активности, и сахарный диабет доноров являются важными предикторами возможного тяжелого стеатоза печени.
5. Возраст донора и степень стеатоза печени достоверно не влияют на показатели 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов после трансплантации печени.

Методология и методы исследования

Исследование носит ретроспективный характер, с включением 1548 эффективных доноров в период с 2012 по 2020 годы. Выполнено сравнение клинических, лабораторных и морфологических характеристик доноров печени, включенных в исследование, и используемых критериев расширения донорства печени с аналогичными критериями ведущих международных донорских организаций – UNOS (США) и Eurotransplant (Европейский Союз). Посредством статистического анализа клинических, лабораторных и морфологических данных доноров печени выявлены предикторы отказа от донорства печени и тяжелого стеатоза донорской печени. Исследована 30-дневная и однолетняя выживаемость реципиентов в зависимости от возраста донора и степени стеатоза донорской печени.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в практике Московского городского координационного центра органного донорства Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, в хирургическом отделении № 2 (трансплантация печени) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 1548 эффективных доноров (ЭД) органов в период с 1 января 2012 года по 31 декабря 2020 года, из которых 946 (61,1%) составили ЭД печени. На данном пуле доноров исследованы популяционные характеристики ЭД печени – показатели среднего возраста доноров, удельный вес (%) нозологических форм – причин смерти доноров, динамика возрастных групп доноров, динамика количества ЭД доноров печени 60 лет и старше. С целью изучения влияния расширения критериев донорства печени на интенсивность движения пациентов в «листе ожидания» трансплантации печени использовали показатель отношения числа трансплантаций на 100 реципиентов листа ожидания; для расчета использовалась численность единого городского листа ожидания на трансплантацию печени в период с 2012-го по 2020 год.

Исследование расширенных критериев донорства печени выполняли с использованием пула доноров с 01.01.2019 г. по 31.12.2020 г., составившего 525 человек, из которых 357 (68,0%) являлись ЭД печени, в 168 (32%) случаях был зарегистрирован отказ от использования печени для трансплантации. Используя логистическую регрессию, выполнили поиск донорских характеристик, достоверно повлиявших на отказ от использования печени для трансплантации. Рассчитаны показатели отношения шансов и относительного риска факторов донора, что позволило определить возможное количественное влияние («силу фактора»), оказавшего влияние на отказ от использования печени донора. Значительная часть собственных исследований посвящена наиболее частой причине отказа от использования печени для трансплантации и одному из главных критериев возможного расширения донорского пула для трансплантации печени – стеатозу печени. Для изучения стеатоза печени пул доноров разделили на три группы в зависимости от степени выраженности стеатоза, определенной морфологически на основании данных «нулевой» биопсии печени донора. В первую группу вошли 341 (65,0%) донор с уровнем стеатоза 0–30,0%, во вторую группу – 39 (7,4%) доноров со стеатозом 31,0–50,0%, в третью группу – 87 (16,6%) доноров со стеатозом более 50,0%. Из анализа исключены 58 (11,0%) доноров по причине отсутствия морфологических данных. С целью изучения безопасности расширения критериев донорства для трансплантации печени исследовалась выживаемость реципиентов 30-дневная и однолетняя после трансплантации печени в зависимости от возраста донора и степени стеатоза. В анализ выживаемости вошли 329 реципиентов печени, которым выполнялась трансплантация печени в трех центрах – НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова Минздрава России.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения SPSS STATISTICS 20.0 (IBM SPSS Inc., США). В зависимости от степени распределения признаков использовались параметрические и непараметрические методы анализа переменных. Оценка нормального распределения количественного признака проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Сравнение групп переменных, отвечающих критериям нормального распределения, выполнялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Выполнялось сравнение среднего арифметического значения, верхних и нижних границ доверительного интервала в группах. Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Степень влияния каждого из донорских факторов на отказ от использования печени для трансплантации оценивалась посредством регрессионного анализа с учетом численного значения показателя отношения шансов (ОШ). Расчет относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом выполнялся с учетом наличия/отсутствия изучаемого фактора и его влияния на наступление события. Количественные факторы донора, являющиеся достоверно значимыми предикторами стеатоза, далее изучены посредством ROC-анализа, в результате которого определены прогностические характеристики количественных факторов (чувствительность и специфичность). Анализ выживаемости выполнен методом Каплана–Майера с использованием логрангового критерия (log-rank).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика трансплантации печени в Москве. Расширенные критерии донорства печени

В период с 2012-го по 2020 год в Москве в 4,7 раза увеличилось число ЭД печени [Минина М.Г., 2016; Готье С.В., 2020;]. Сопоставление абсолютного количества ЭД печени и соотношения ЭД печени/общее число ЭД, выраженное в %, показывает, что, в период с 2012 г. по 2016 г. рост в общем количестве ЭД составил 124,7%, при этом удельный вес использования донорского пула для трансплантации печени находился на уровне менее 60,0%, практически не изменившись с 2012 г. С 2017 г. по 2019 г. сохранялся аналогичный уровень использования донорского пула для трансплантации печени, не превышая 63,26% в 2019 году, несмотря на рост в общем количестве ЭД за указанный период в 39,3%. И только в период с 2019 г. по 2020 г. за 1 год мы видим увеличение активности использования донорского пула для трансплантации печени на 9,72%, при этом за предшествующие 7 лет (2012–2019 гг.) активность в использовании печени увеличилась на сопоставимые 10,49% (рис. 1).

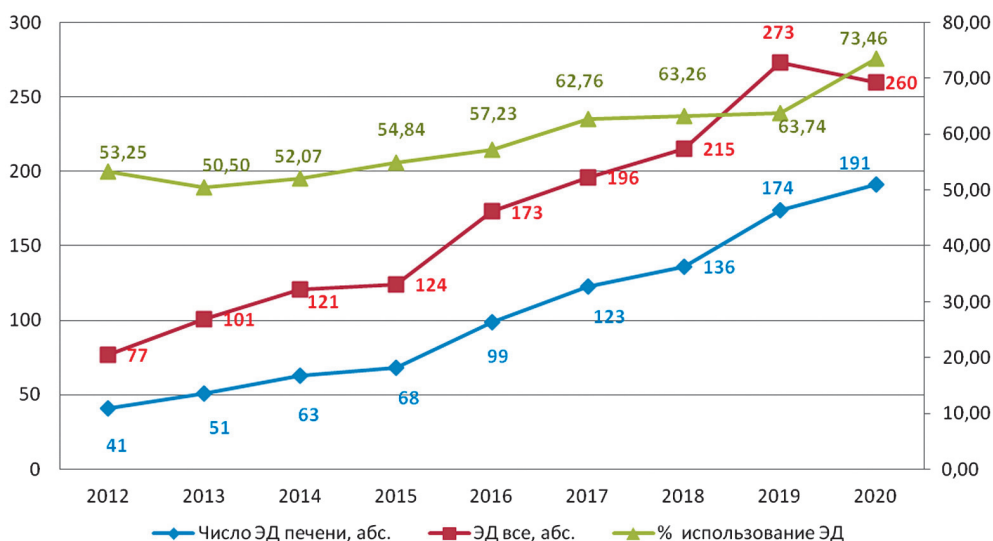


Рис. 1. Динамика общего числа эффективных доноров, эффективных доноров печени и соотношения эффективные доноры печени / общее число эффективных доноров (%) в 2012–2020 гг.

Наглядно соотношение темпов прироста общего количества ЭД/ЭД печени/использования доноров для трансплантации печени представлено на диаграмме (рис. 2). На данной диаграмме хорошо видно, что в результате организационных мер, направленных на развитие донорства органов Москве, начатых в 2012 г., в 2012–2016 гг. наблюдались наибольшие темпы прироста в общем количестве эффективных доноров и эффективных доноров печени, темп прироста использования доноров печени для трансплантации несопоставимо мал в сравнении с приростом донорской активности. Заметный прирост использования пула доноров для трансплантации печени произошел лишь в 2020 г.

Возраст донора является одним из конвенциональных факторов, учитываемых при оценке как стандартных доноров печени, так и доноров с расширенными критериями. Средний возраст доноров печени в нашем исследовании увеличивается, с 37,1 лет в 2012 г. до 48,8 в 2020 г.

На рис. 3 представлены в процентах возрастные группы ЭД печени в динамике за период 2012–2020 гг. В исследуемой практике донорства печени проявляются следующие возрастные тенденции – наиболее молодая возрастная группа доноров 18–29 лет прогрессивно снижается с 37,5% в 2012 г. до 6,3% в 2020 г., группа доноров молодого возраста 30–39 лет за весь период исследования остается достаточно стабильной в пределах 20,0–24,0%, аналогичная стабильная ситуация наблюдается с группой доноров среднего возраста 40–54 лет, составляющей около 40,0%. Наиболее значительные изменения наблюдаются среди доноров старших возрастных

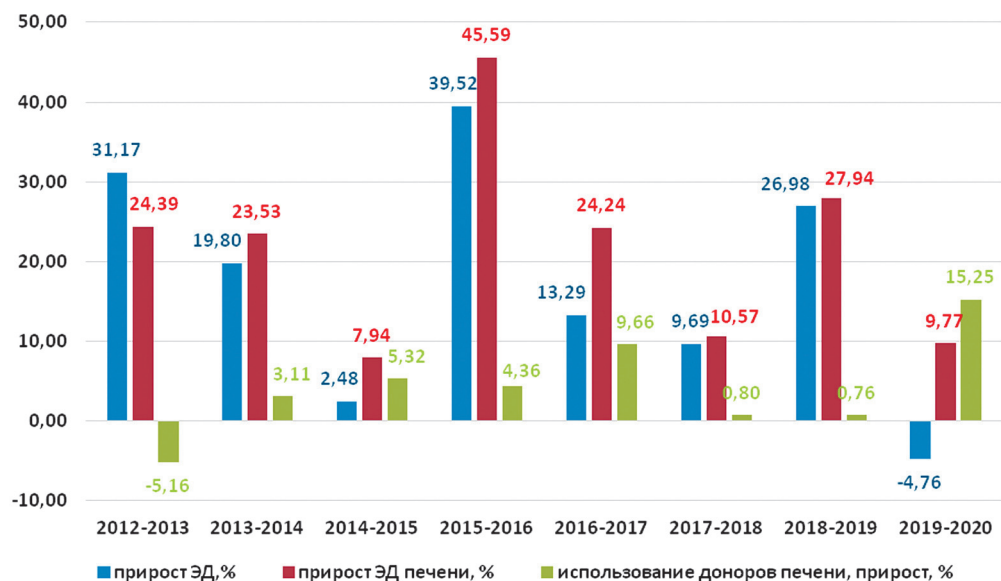


Рис. 2. Темпы прироста общего количества эффективных доноров / эффективных доноров печени / использования доноров печени для трансплантации в 2012–2020 гг.

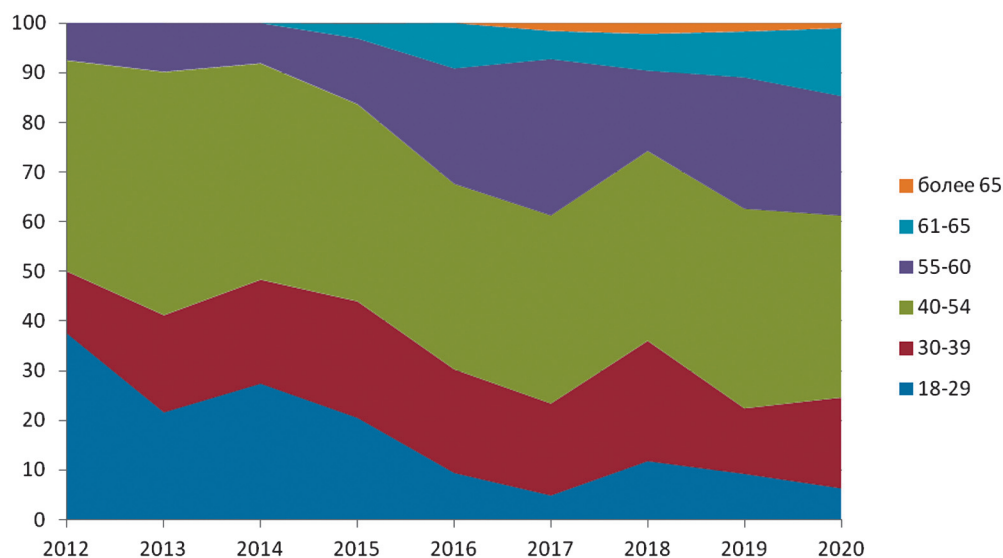


Рис. 3. Возрастные группы эффективных доноров печени в 2012–2020 гг.

групп, вносящих наиболее значительный вклад в т. н. расширение донорских критериев. Возрастная группа 55 – 60 лет с 7,5% в 2012 г. увеличилась до 24,1% в 2020 г. В 2012–2014 гг. среди ЭД печени отсутствовали доноры возрастной группы 61–65 лет, начиная с 2015 г. их вклад в пул ЭД прогрессивно увеличивается, достигнув в 2020 г. 13,6%. Удельный вес доноров старше 65 и более лет пока находится на низком уровне, до 2,0% от общего пула ЭД печени.

Наряду с возрастом донора важнейшее медико – эпидемиологическое значение имеет причина его смерти. В частности, начиная с 2015 г. наблюдается прогрессивный рост доноров, умерших в результате острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и практически зеркального снижения числа доноров, умерших в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ) (рис. 4).

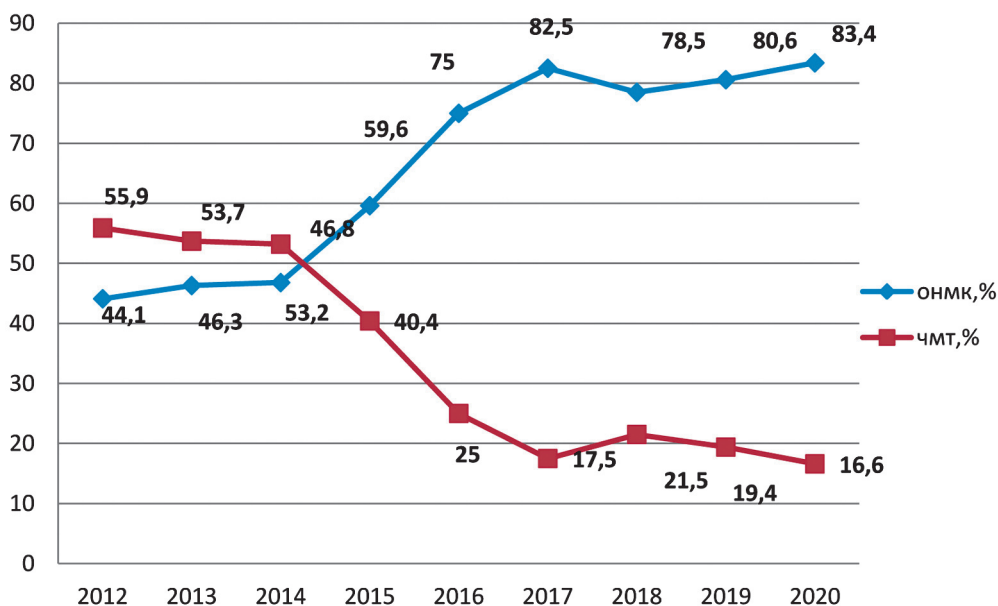


Рис. 4. Динамика количества эффективных доноров печени в зависимости от причины смерти в 2012–2020 гг. (%)

Столь значительные изменения донорской активности и структуры смертности доноров не могли не повлиять на эволюцию донорства печени в целом и развитие донорства по расширенным критериям.

Динамика показателя числа трансплантаций печени на 100 пациентов из листа ожидания

Важнейшим социальным показателем эффективности трансплантации органов является движение пациентов в листе ожидания.

На рис. 5 представлена динамика показателя, отражающего число ТП на 100 пациентов в листе ожидания в год. С 2016–2017 гг. после расширения критериев селекции доноров печени данный показатель начинает расти, что указывает с одной стороны на эффективность подхода, связанного с расширением критерием донорства, с другой стороны, ориентируясь на опыт зарубежных стран, где аналогичный показатель в 2020 г. находился на уровне 65, указывает на необходимость дальнейшего совершенствования маршрутизации пациентов для включения в лист ожидания донорских органов [Kwong A.J. et al., 2022].

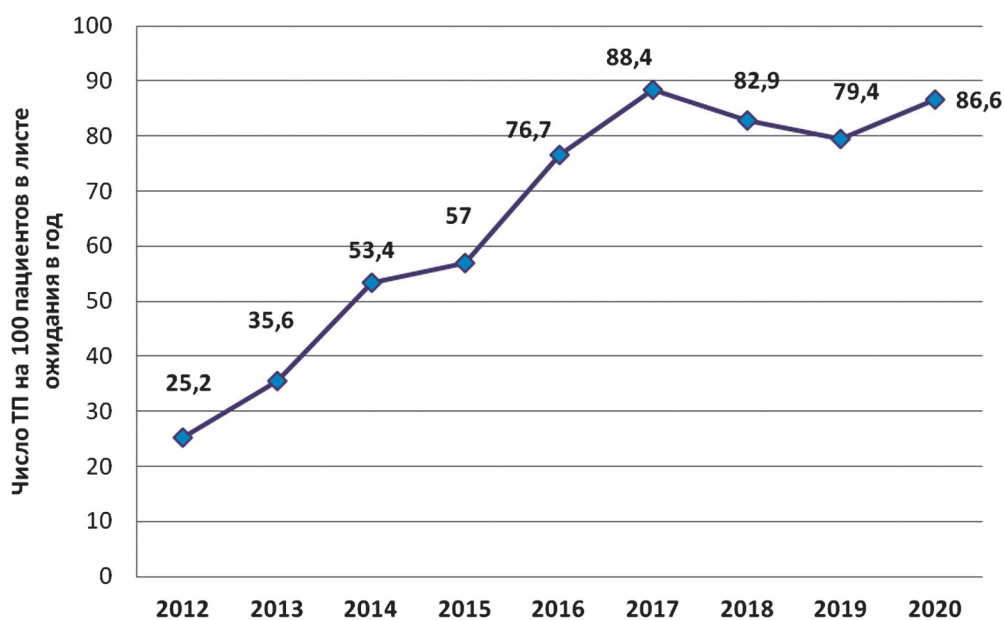


Рис. 5. Показатель, отражающий число трансплантации печени на 100 пациентов листа ожидания в год

Расширенные критерии донорства печени для трансплантации

Доноры печени с расширенными критериями по определению Euro-transplant имеют следующие характеристики: возраст > 65 лет; пребывание в ОРИТ > 7 дней; ИМТ > 30 кг/м²; стеатоз печени > 40%; На крови > 165 ммоль/л; активность аминотрансфераз: АЛТ > 105 ед./л, АСТ > 90 ед./л;

общий билирубин $> 51,3$ мкмоль/л [Eurotransplant Manual, 2010]. Число доноров абс./% за период с 01.01.2019 по 31.12.2020, которые в той или иной степени соответствуют указанным международным расширенным критериям донорства печени представлено в табл. 1, и выявленный уровень соответствия крайне небольшой.

Таблица 1

**Число доноров с расширенными критериями
за период с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2020 г.**

Расширенные критерии селекции доноров печени по Eurotransplant (2010)	Эффективные доноры n, %	Эффективные доноры печени n, %
Возраст донора > 65 лет	18 (3,4)	7 (2)
Индекс массы тела > 30 кг/м ²	155 (29,5)	85 (23,9)
На крови > 165 ммоль/л	12 (2,3)	7 (2)
АЛТ > 105 ед./л	43 (8,4)	17 (4,9)
АСТ > 90 ед./л	76 (14,8)	30 (8,6)
Стеатоз печени $> 40\%$	126 (24)	32 (10,1)
Общий билирубин $> 51,3$ мкмоль/л	11 (2,1)	4 (1,2)
Пребывания в стационаре > 7 дней	21 (4)	15 (4,2)

В соответствии с представленными данными, численность ЭДП старше 65 лет составила 7 человек (2,0%). Высокий уровень АЛТ и АСТ среди ЭДП наблюдался у 17 (4,9%) и 30 (8,6%) человек, соответственно, а стеатоз печени $> 40\%$ выявлен у 32 (10,1%) доноров, чья печень была признана пригодной для трансплантации. Представленные данные свидетельствуют о «мягкости» используемых расширенных критериев донорства печени в сравнении с зарубежными, что, частично объясняется относительно небольшим сроком работы с донорами, имеющими расширенные критерии, и меньшим числом программ трансплантации печени.

Донорские факторы, повлиявшие на отказ от печени для трансплантации

Для изучения влияния характеристик доноров на принятие решения о трансплантации печени ретроспективно исследовали пул доноров в количестве 525 с 1 января 2019 по 31 декабря 2020 года. Использовали метод бинарной монофакторной логистической регрессии. Статистическую достоверность в регрессионном анализе показали следующие факторы – возраст донора 65 и более лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², причина смерти донора – черепно-мозговая травма, сахарный диабет, уровень АЛТ крови ≥ 90 ед./л и АСТ крови ≥ 110 ед./л, повышенный уровень общего билирубина крови ≥ 25 мкмоль/л, стеатоз печени 31,0–50,0%, стеатоз $> 50,0\%$ (рис. 6).

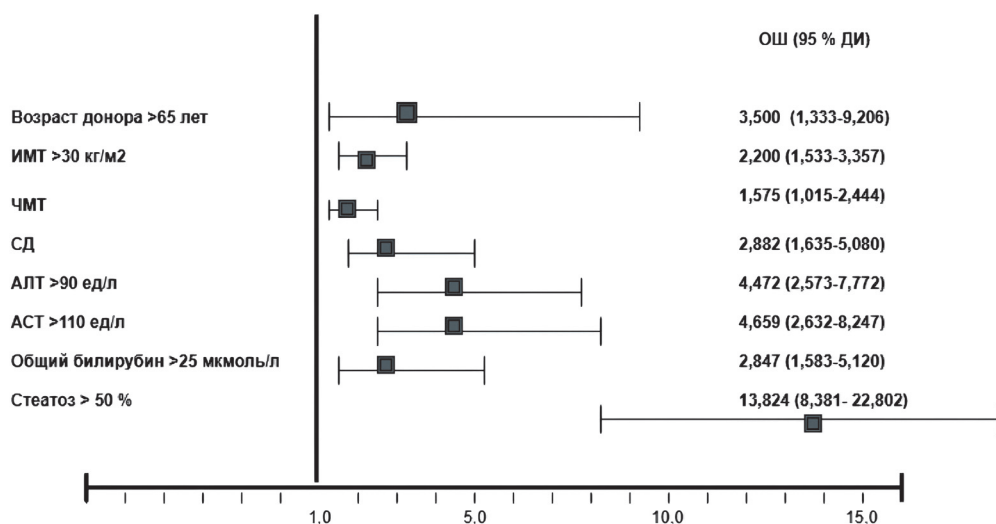


Рис. 6. Факторы донора, достоверно влияющие на отказ от использования печени для трансплантации:
ИМТ – индекс массы тела, **ЧМТ** – черепно-мозговая травма,
СД – сахарный диабет, **ОШ** – отношение шансов,
ДИ – доверительный интервал

В табл. 2 приведена частота отказов от ТП в абсолютных значениях и %, и значение показателя относительного риска (ОР) по каждому из исследуемых факторов донора. Практически все факторы, показавшие статистическую достоверность в регрессионном анализе, демонстрируют сопоставимый риск отказа от печени для трансплантации, на уровне 2,0, кроме стеатоза печени, превышающего 30,0%, когда относительный риск увеличивается более чем в два раза, до 4,46.

Отдельно необходимо дать оценку показателю ОР при отказе от донорской печени в зависимости от причины смерти донора. Доноры, умершие в результате сосудистых заболеваний мозга, традиционно расцениваются как доноры, имеющие расширенные критерии, поскольку имеют достаточно много коморбидных патологий. В представленном исследовании наблюдается противоположная ситуация, когда доноры, умершие в результате травматических причин имеют более высокий риск отказа от трансплантации печени, вследствие высокой частоты алкоголизма среди данной категории доноров, и как следствие высокой частоты алкогольной болезни печени. Отказов от печени в группе доноров, умерших в результате ЧМТ, оказалось значительно больше, чем в группе доноров, умерших в результате ОНМК (40,2% vs 29,9%). По данным иностранных исследователей, доноры, умершие вследствие ЧМТ, имеют минимальную частоту отказов от печени, 12,6%. [Moosburner S. et al., 2018].

Таблица 2

**Влияние донорских факторов на частоту отказов
от печени для трансплантации**

Фактор		Отказ от печени	Транспланта- ция печени	Всего	ОР*	Р
Возраст, лет	<65	157 (31%)	350 (69%)	507	1,973	0,009
	>65	11 (61,1%)	7 (38,9%)	18		
Индекс массы тела, кг/м ²	<30	98 (26,6%)	270 (73,4%)	368	1,696	<0,0001
	>30	70 (45,2%)	85 (54,8%)	155		
Диагноз	ОНМК	125 (29,9%)	293 (70,1%)	418	1,357	0,029
	ЧМТ	43 (40,2%)	64 (59,8%)	107		
Сахарный диабет	Нет	137 (29,4%)	329 (70,6%)	466	1,855	<0,0001
	Да	30 (54,5%)	25 (45,5%)	55		
АЛТ, ед./л	<90	126 (28,0%)	324 (72,0%)	450	2,268	<0,0001
	>90	40 (63,5%)	23 (36,5%)	63		
АСТ, ед./л	<110	127 (28,0%)	327 (72,0%)	454	2,302	<0,0001
	>110	38 (64,4%)	21 (35,6%)	59		
Общий билиру- бин, мкмоль/л	<25	136 (30,0%)	318 (70,0%)	454	1,833	<0,0001
	>25	28 (54,9%)	23 (45,1%)	51		
Стеатоз, %	<30%	57 (16,7%)	284 (83,3%)	341	4,463	<0,0001
	>30%	94 (74,6%)	32 (25,4%)	126		

Примечание. * ОР – относительный риск.

В группе доноров со значением ИМТ < 30 отказы составили 26,6%, в группе с ИМТ > 30 – уже 45,2%, ОР при ИМТ > 30 равен 1,696. Наличие сахарного диабета у донора влияет на увеличение риска числа отказов от ТП в 1,86 раз. Разница в отказах от печени у доноров в зависимости от отсутствия или наличия у них СД составила 29,4 и 54,5% соответственно.

Наиболее частой причиной отказа от донорской печени выступил стеатоз; при стеатозе > 30% удельный вес отказов составил 74,6%, в сравнении с 16,7% в группе доноров со стеатозом < 30%, при этом показатель ОР оказался самым высоким относительно других факторов, рассматриваемых в исследовании. Иностранные авторы также говорят о росте стеатоза печени среди пула доноров, но вместе с тем, в странах Eurotransplant отмечается постепенное увеличение использования печени доноров со стеатозом, превышающим 30,0 и 40,0%. По данным этих же авторов, к возможным предикторам стеатоза печени относятся ожирение, пожилой возраст, алкоголизм, СД гиперлипидемия, высокий ИМТ [Moosburner S. et al., 2018], высокие уровни АЛТ, АСТ крови, общего билирубина.

Предикторы стеатоза

Для поиска предикторов стеатоза печени у доноров, пул эффективных доноров печени разделили на три группы в зависимости от степени стеатоза по данным «нулевой» биопсии печени: группа 1 – стеатоз $\leq 30\%$, группа 2 – стеатоз 31–50%, группа 3 – стеатоз $> 50\%$. Доноры в количестве 58/525 человек (11,1%), у которых данные морфологического исследования отсутствуют, были исключены из анализа (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ групп ЭД в зависимости от степени стеатоза

Факторы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
	Стеатоз, % 0–30 n = 341	Стеатоз, % 31–50 n = 39	Стеатоз, % >50 n = 87	
Возраст, лет, ср*, min-max	48,8 (19–68)	51,2 (29–63)	49,0 (28–67)	0,46
Муж./жен., n (%)	233 (68,3)/ 108 (31,7)	26 (66,7)/ 13 (33,3)	64 (73,6)/ 23 (26,4)	0,60
ОНМК/ЧМТ, n (%)	280 (82,1)/ 61 (17,9)	33 (84,6)/ 6 (15,4)	58 (66,7)/ 29 (33,3)	0,004
ИМТ, кг/м ² n (%)	<30 251 (74,0)	20 (51,3)	51 (58,6)	0,001
	≥30 88 (26,0)	19 (48,7)	36 (41,4)	
СД, n (%)	26 (7,6)	4 (10,3)	18 (20,9)	0,001
ГБ, n (%)	166 (48,7)	21 (58,3)	40 (46,0)	0,744
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, ср, min-max	232,8 (14–567)	200,9 (66–330)	183,6 (18–469)	<0,0001
Лактат артериальной крови, ммоль/л, ср, min-max	2,9 (0,4–17,0)	3,0 (0,7–8,9)	3,4 (0,90–15,0)	0,308
АЛТ, ед./л, ср, min-max	41,6 (1,8–783)	58,7 (15,6–459,0)	88,6 (6,60–319,0)	<0,0001
АСТ, ед./л, ср, min-max	45,5 (1,5–947)	70,2 (7,1–729)	124,1 (16,9–729,6)	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л, ср, min-max	11,8 (2,2–72)	17,2 (3,7–88,5)	16,5 (3,4–58,0)	<0,0001
Печень экспл/не экспл %	284/57 83,3/16,7	17/22 43,6/56,4	15/72 17,2/82,8	<0,0001

Примечание. * ср. – среднее значение; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь.

Сравниваемые группы доноров не отличались между собой по полу и возрасту. В группе 3 по показателю «причина смерти» обращает на себя внимание увеличение числа доноров, умерших вследствие ЧМТ, и повторно фокусируем внимание на высокой степени стеатоза, $> 50,0\%$ у данной категории доноров; тем обстоятельством, что доноры, умершие вследствие ЧМТ и страдавшие алкоголизмом, имели нормальные или сниженные значения ИМТ, объясняется и снижение частоты случаев ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30$) в группе 3, хотя именно в группе 3 мы могли бы ожидать нарастания частоты ожирения тяжелой степени. Отчетливо видна разница в увеличении частоты СД при стеатозе, превышающем $50,0\%$, разница с группами 1 и 2 практически двукратна. Сочетание СД и стеатоза печени тяжелой степени имеет важное значение в практической деятельности селекции донорской печени для трансплантации. Важно зафиксировать, что такой ключевой показатель, отражающий состояние гомеостаза донора, как лактат, никак не «отреагировал» на степень стеатоза донорской печени, хотя, как известно именно печень играет важную роль в метаболизме лактата. Активность ферментов печени, АЛТ и АСТ имеет четкую тенденцию к росту с увеличением степени тяжести стеатоза, при этом общий билирубин крови сопоставимо повышен и в группе 2, и в группе 3, относительно группы 1, т. е. тяжесть стеатоза, превышающая $50,0\%$ не повлияла на дальнейший рост билирубина крови, и важно отметить, что среднее значение общего билирубина крови у доноров во всех группах не превышает референсных значений. В группах 2 и 3 видна очевидная тенденция роста отказов от использования печени доноров для трансплантации; частота отказов в группе 3 достигает $82,8\%$.

Далее выполнен логистический регрессионный анализ с целью выявления достоверных предикторов стеатоза тяжелой степени, $> 50\%$. Продемонстрировали статистическую значимость в контексте прогнозирования тяжелого стеатоза у доноров печени следующие факторы – причина смерти донора – ЧМТ, $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, наличие СД у доноров, причем у фактора сахарный диабет выявлено достаточно высокое значение ОШ, составившее $2,91$, повышение активности ферментов печени, общий билирубин крови, снижение уровня тромбоцитов. Возраст – важный фактор оценки донорской печени для трансплантации, вместе с тем не выявлено прогностической связи между возрастом донора и тяжелым стеатозом печени (табл. 4).

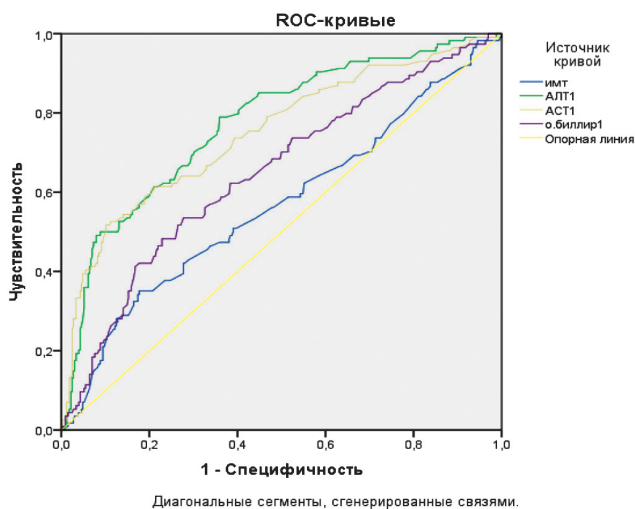
Прогностический уровень факторов донора, показавших достоверность в регрессионном анализе, далее оценивали посредством ROC-анализа. В ROC-анализ отобрали количественные донорские факторы – ИМТ, АЛТ, АСТ, общий билирубин крови. На рис. 7 представлены ROC – кривые и значения AUC для показателей ИМТ, АЛТ, АСТ и общего билирубина крови, составившие $0,567$; $0,774$; $0,750$; $0,648$, соответственно. Наибольшим прогностическим уровнем в отношении стеатоза $>50\%$ обладают показатели активности АЛТ и АСТ крови донора, AUC которых равен

Таблица 4

Регрессионный анализ характеристик донора и стеатоза печени > 50%, выявленного по данным «нулевой» биопсии у доноров

Факторы	ОШ	95% ДИ, min-max	P
Возраст, лет	1,003	0,984–1,022	0,737
Пол м/ж	1,250	0,786–1,989	0,346
Причина смерти, ОНМК/ЧМТ	1,903	1,172–3,088	0,009
Индекс массы тела, кг/м ²	1,045	1,008–1,084	0,017
Гипертоническая болезнь	0,972	0,638–1,479	0,893
Сахарный диабет	2,908	1,576–5,364	0,001
АЛТ, ед./л	1,009	1,005–1,013	<0,0001
АСТ, ед./л	1,011	1,007–1,014	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л	1,033	1,015–1,052	<0,0001
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	0,993	0,991–0,996	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	1,042	0,991–1,094	0,106

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧМТ – черепно-мозговая травма.



Площадь под кривой

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Индекс массы тела	0,567	0,033	0,034	0,503	0,631
АЛТ	0,774	0,026	0,000	0,723	0,825
АСТ	0,750	0,028	0,000	0,695	0,805
Общий билирубин	0,648	0,030	0,000	0,589	0,708

Рис. 7. ROC-кривые и площадь под кривой для показателей индекса массы тела, АЛТ, АСТ и общего билирубина

0,774 и 0,750 соответственно. Показатели ИМТ донора и общий билирубин крови были исключены в качестве предикторов стеатоза >50% в связи с невысокими значениями AUC.

Получены значения оптимального порога отсечения активности ферментов АЛТ и АСТ, составившие 90 ЕД./л, 110 ЕД./л, соответственно. Значения чувствительности и специфичности для показателей АЛТ и АСТ представлены в табл. 5–6.

Таблица 5

Чувствительность и специфичность для показателя АЛТ

Показатель	АЛТ < 90 ед./л	АЛТ > 90 ед./л	Всего
Стеатоз < 50	324	17	341
Стеатоз > 50	78	38	116
Всего	402	55	457
Специфичность	$324 : (324 + 78) \times 100\%$		80,6
Чувствительность	$38 : (38 + 17) \times 100\%$		69,1

Таблица 6

Чувствительность и специфичность для показателя АСТ

Показатель	АСТ < 110 ед./л	АСТ > 110 ед./л	Всего
Стеатоз < 50	327	15	342
Стеатоз > 50	76	39	115
Всего	403	54	457
Специфичность	$327 : (327 + 76) \times 100\%$		81,1
Чувствительность	$39 : (39 + 15) \times 100\%$		72,2

Выявлены предикторы морфологически подтвержденного стеатоза > 50% у доноров печени. Показатели ИМТ и общего билирубина крови имеют низкое значение AUC, 0,56 и 0,645, соответственно, в связи с чем, по нашему мнению, в качестве скрининговых предикторов тяжелого стеатоза печени у доноров использоваться не могут. Прогностическая способность активности ферментов печени, АЛТ и АСТ, при установленных уровнях пороговых значений, умеренна, и значения чувствительности вполне сопоставимы, для АСТ более 110 ед./л чувствительность составила 72,2%, для АЛТ, превышающей 90,0 ед./л – 69,1%; показатели специфичности несколько выше, и тоже сопоставимы, для АСТ – 81,1%, для АЛТ – 80,6%. Установленные пороговые значения активности ферментов с позиции прогнозирования тяжелого стеатоза печени имеют важное значение для скрининговой (первичной) селекции доноров печени для трансплантации. Прогнозируемый уровень доноров, имеющих «истинный» тяжелый стеатоз печени, при достижении и превышении АЛТ более 90,0 ед./л и АСТ

более 110 ед./л, достаточно высок и составляет 69,1 и 72,2%, что вполне отвечает этапу скрининга. И, соответственно, при значениях активности ферментов печени, ниже пороговых значений, мы с достаточно высокими уровнями специфичности, 80,6 и 81,1% можем ожидать отсутствие тяжелого стеатоза печени у донора. Достоверную взаимосвязь со стеатозом >50% продемонстрировал фактор СД у доноров печени.

Анализ выживаемости реципиентов после трансплантации печени в зависимости от степени стеатоза и возраста донора

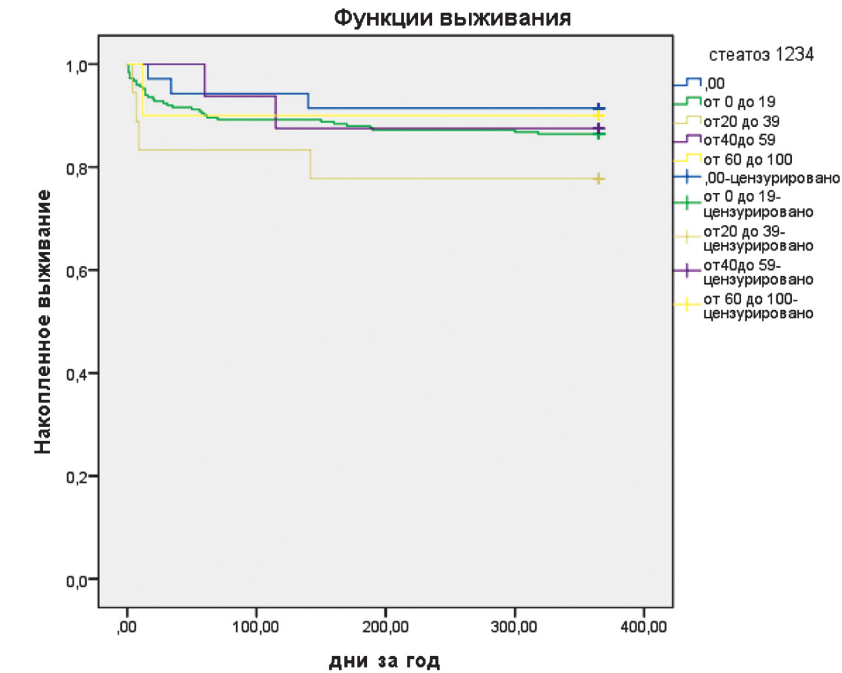
Выполнена оценка выживаемости реципиентов после трансплантации печени в период с 01 января 2019 г. по 31 декабря 2020 г. Общее число реципиентов составило 329 человек, все реципиенты были старше 18 лет, и трансплантация печени им была выполнена впервые. Реципиенты были разделены на группы в зависимости от возраста донора и степени стеатоза печени донора. Использовался метод Каплана–Майера с логарифмическим критерием (log-Rank). Рассматривали выживаемость реципиентов в течение 30 дней и 1 года после трансплантации печени. Смерть реципиента без учета причины ее наступления считалась нежелательным событием.

Средний период наблюдения составил 322 дня. За указанный период умерло 44/329 (13,4%) человека, из них 24 человека умерло в течение 30 дней после ТП.

Изучена 30-дневная выживаемость реципиентов в группах в зависимости от степени стеатоза: 0–19%, 20–39%, 40–59%, 60–100%, при этом в 35 случаях отсутствуют морфологические данные о степени стеатоза печени доноров. Необходимо отметить полиморфный характер стеатоза в группах доноров с уровнем жировой дистрофии 40–59%, 60–100%. Указанное обстоятельство объясняет, на наш взгляд, высокую выживаемость реципиентов в данных группах, составившую 100 и 90%, соответственно. В группе реципиентов, не имеющих морфологических данных печени донора, отмечается высокая 30-дневная выживаемость, составившая 97,1%, при этом в группах реципиентов с морфологически подтвержденным стеатозом 0–19 и 20–39% показатели выживаемости снижаются до 92,4 и 83,3%, соответственно. Выявленная разница статистически не значима. Вместе с тем необходимо отметить снижение выживаемости реципиентов с увеличением степени стеатоза.

Аналогичная динамика выживаемости реципиентов наблюдается при изучении однолетней выживаемости. В группе реципиентов без морфологических данных получен наиболее высокий показатель выживаемости, составивший 91,4%. В группах со стеатозом печени 0–19%, 20–39% отмечается снижение выживаемости до 86,4 и 77,8% соответственно. Выявленная разница статистически не значима, однако полученные данные

расцениваем как ухудшение однолетней выживаемости реципиентов с увеличением степени стеатоза печени донора (рис. 8).



Полные сравнения

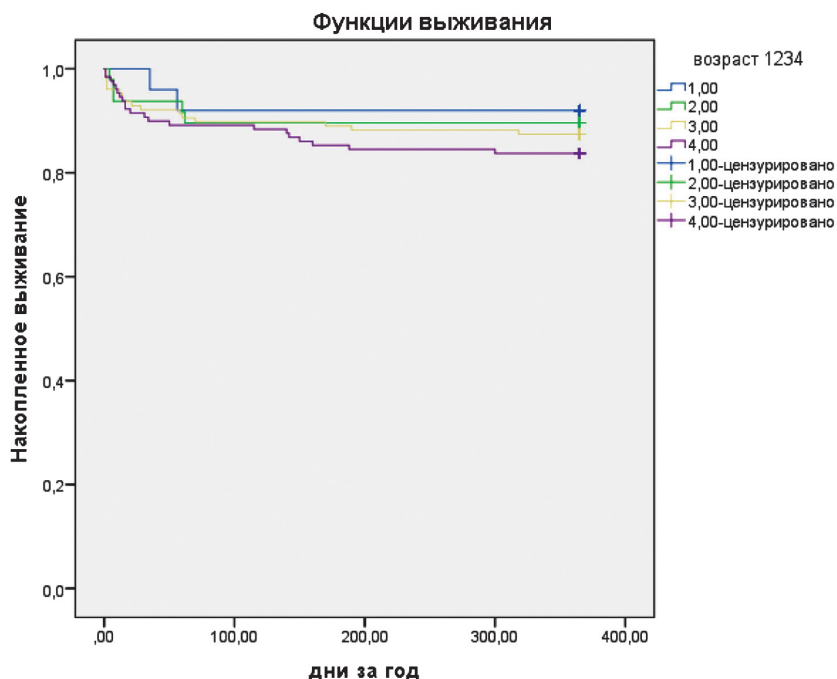
	Хи-квадрат	ст.св.	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	2,243	4	0,691

Сводный отчет по наблюдениям

стеатоз1234	Всего	N событий	Редактировано	
			N	Проценты
нет данных	35	3	32	91,4%
от 0 до 19	250	34	216	86,4%
от 20 до 39	18	4	14	77,8%
от 40 до 59	16	2	14	87,5%
от 60 до 100	10	1	9	90,0%
Все	329	44	285	86,6%

Рис. 8. Однолетняя выживаемость реципиентов после трансплантации печени в зависимости от уровня стеатоза

При изучении 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов, получивших печень от доноров разных возрастных групп, наблюдается тенденция снижения выживаемости с увеличением возраста донора. При этом выявленная разница статистически не значима (рис. 9).



Полные сравнения

	Хи-квадрат	ст. св.	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	1,929	3	0,587

Сводный отчет по наблюдениям

возраст1234	Всего	N событий	Редактировано	
			N	Проценты
1.18-29	25	2	23	92,0%
2.30-39	48	5	43	89,6%
3.40-54	127	16	111	87,4%
4.>55	129	21	108	83,7%
Все	329	44	285	86,6%

Рис. 9. Однолетняя выживаемость групп реципиентов в зависимости от возраста донора

Представленные результаты вполне согласуются с зарубежными данными. По данным Scientific Registry of Transplant Recipients, опубликованным в 2020 г., смертность пациентов в течение 1 года после трансплантации печени вне зависимости от возраста донора составила 6,4% [www.eltr.org.]. Необходимо отметить важность дальнейшего изучения выживаемости реципиентов после ТП, особенно от доноров с расширенными критериями, что потребует детального аккумулирования данных о продолжительности

жизни реципиентов после трансплантации с целью формирования сопоставимых групп по количеству реципиентов и выполнения более точного статистического анализа выживаемости.

Заключение

Стандартным методом лечения пациентов с терминальной стадией острой и хронической печеночной недостаточности различного генеза на сегодняшний день остается трансплантация печени, доказавшая свою высокую эффективность. С учетом высокой потребности и значительных изменений донорского пула, связанных с повышением возраста доноров, нарастания частоты коморбидных заболеваний, влияющих на состояние печени, например, СД, ожирения, алкоголизма, возникла обоснованная необходимость в анализе критериев селекции печени доноров для трансплантации с изучением возможности их безопасного расширения. На сегодняшний день в Москве ведется работа с донорами печени, имеющими расширенные критерии, и формируется отечественный опыт селекции таких доноров и соответственно трансплантации печени от доноров данной категории. Несмотря на несколько замедленную динамику расширения критериев донорства печени в Москве относительно зарубежных данных, эффективность данного организационного подхода не вызывает сомнений и подтверждается в том числе данными, полученными нами в диссертационном исследовании. После начала работы с донорами по расширенным критериям (с 2015 г.) отмечается прогрессивный рост числа трансплантаций печени на 100 пациентов из листа ожидания, составив к 2020 г. 86,6 vs 25,2 в 2012 г.

Отказ от доноров печени на исследуемом пуле 2019–2020 гг. составил 32,0%. Донорскими факторами, продемонстрировавшими статистическую достоверность, и повлиявшими на решение об отказе от печени в нашем исследовании явились – возраст донора 65 и более лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², причина смерти донора – черепно-мозговая травма, сахарный диабет, уровень АЛТ крови ≥ 90 ед./л и АСТ крови ≥ 110 ед./л, повышенный уровень общего билирубина крови ≥ 25 мкмоль/л, и стеатоз печени 31,0–50,0%, стеатоз $> 50,0\%$. Анализируя полученные результаты, следует сказать, что ни один из указанных факторов не стоит рассматривать как противопоказание к использованию печени для трансплантации, напротив, даже при сочетании наиболее «неблагоприятных» из них, например ожирения, СД, необходимо визуально оценить печень после выполнения лапаротомии, при наличии сомнений у специалистов – выполнить «нулевую» биопсию и даже при наличии стеатоза, вполне «границы» принятия стеатоза могут быть расширены вплоть до 50,0%.

В диссертационной работе выполнен поиск предикторов тяжелого стеатоза печени $> 50,0\%$, и в результате такими предикторами выступили

травматический характер смерти донора (ЧМТ), что довольно часто ассоциируется со злоупотреблением алкоголем, как было показано в исследовании, ожирение (повышенный ИМТ), сахарный диабет, повышенные уровни общего билирубина и активности ферментов печени (АЛТ, АСТ) в крови донора.

С целью оценки прогностической способности предикторов стеатоза выполнен ROC – анализ, в результате которого удовлетворительные прогностические возможности выявлены только у ферментов печени, и дальнейшие расчеты позволили установить пороговые значения АЛТ и АСТ крови доноров и их чувствительность и специфичность в качестве предикторов. Для показателей АЛТ, АСТ пороги отсечения составили 90 ЕД./л, 110 ЕД./л, соответственно, и показатели чувствительности и специфичности практически идентичны составившие 69,1%, 80,6% и 72,2%, 81,1% соответственно.

Важным результатом диссертационного исследования является анализ выживаемости реципиентов 30-дневной и 1-летней в зависимости от наличия т. н. критериев расширения, теоретически неблагоприятных факторов, способных повлиять на выживаемость. Исследована выживаемость для двух факторов – возраста донора и стеатоза.

В 30-дневной выживаемости реципиентов в зависимости от возраста донора выявлено снижение выживаемости с увеличением возраста донора, при этом статистической достоверности не получено, наилучшая выживаемость 100,0% и 93,8% выявлена для наиболее молодых возрастных групп доноров, 18–29 лет, 30–39 лет. Для возрастных групп 40–54 лет и 55 и более лет выживаемость составила 92,1 и 91,5% соответственно. Результаты однолетней выживаемости демонстрируют практически аналогичную тенденцию – в молодых возрастных группах доноров выживаемость составила 92,0 и 89,6%, при повышении возраста показатели выживаемости несколько хуже, но достаточно хорошие, в группе 40–54 лет – 87,4%, в группе 55 лет и старше 83,7%. Различия статистически не достоверны.

В представленном диссертационной работе исследована выживаемость реципиентов печени в зависимости от уровня стеатоза у донора печени. 30-дневная выживаемость реципиентов при уровне стеатоза у донора в диапазоне до 20,0% составляет 92,4%, при уровне стеатоза 20,0–39,0% выживаемость снижается до 83,3%. Однолетняя выживаемость пациентов в прт степени стеатоза печени у донора до 20,0% находилась на уровне 86,4%, при повышении стеатоза до 40,0% выживаемость снижается 77,8%. Не отмечено статистически достоверной разницы представленных результатов.

Необходимо отметить небольшое количество реципиентов, получивших печень от доноров с высоким уровнем стеатоза, 40,0–59,0% 60,0–100,0%, и полиморфный (смешанный) характер стеатоза печени, что не позволяет сделать однозначный вывод о выживаемости реципиентов, получивших

печень от доноров с истинным макровезикулярным стеатозом высокой степени и требует дальнейшего изучения.

Резюмируя, необходимо сказать, что результаты диссертационной работы объективны и достаточно убедительны с научной точки зрения, и позволяют обоснованно рассматривать работу с донорами печени, имеющими расширенные критерии, как эффективную и достаточно безопасную для реципиентов, способствующую полноценному использованию донорского пула и увеличению числа выполняемых трансплантаций печени.

Выводы

1. Число трансплантаций печени в Москве в период с 2012-го по 2020 год возросло в 4,7 раза; средний возраст эффективных доноров печени увеличился с 37,1 до 48,8 лет, удельный вес доноров печени 55–60 лет – с 7,5 до 24,1%, доноров 61–65 лет – с 0,0 до 13,6%, доноров 65 и более лет – с 0,0 до 1,1%; с расширением критериев донорства печени среднегодовой темп прироста использования доноров для трансплантации печени увеличился с 2,7% в 2012–2018 гг. до 15,3% в 2019–2020 гг.
2. Соответствие характеристик эффективных доноров печени в Москве в 2019–2020 гг. международным расширенным критериям донорства печени по возрасту донора более 65 лет составляет 2,0%, по ИМТ $> 30,0 \text{ кг/м}^2$ – 23,9%, по уровню Na крови $> 165 \text{ ммоль/л}$ – 2,0%, АЛТ $> 105 \text{ ед./л}$ – 4,9%, АСТ $> 90,0 \text{ ед./л}$ – 8,6%, стеатозу печени донора $> 40,0\%$ – 10,1%, уровню общего билирубина $> 51,3 \text{ мкмоль/л}$ – 1,2%, и длительности пребывания донора в стационаре более 7 суток – 4,2%.
3. Достоверными факторами, повлиявшими на отказ от использования печени донора для трансплантации, явились возраст донора ≥ 65 лет, ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, травматическая причина смерти донора (черепно-мозговая травма), диагноз сахарного диабета, активность АЛТ $\geq 90 \text{ ед./л}$ и АСТ $\geq 110 \text{ ед./л}$, уровень общего билирубина крови $\geq 25 \text{ мкмоль/л}$, стеатоз печени донора более 31,0%.
4. Предикторами тяжелого стеатоза печени донора $> 50,0\%$ являются сахарный диабет донора, уровень активности ферментов печени АЛТ $> 90 \text{ ед./л}$ (Ч – 69,1%, С – 80,6%) и АСТ $> 110 \text{ ед./л}$ (Ч – 72,2%, С – 81,1%).
5. Показатели 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов при трансплантации печени со стеатозом легкой степени (92,4 и 86,4% соответственно) достоверно не отличаются от таковых (83,3 и 77,8% соответственно) при трансплантации печени с умеренным стеатозом.
6. Показатели 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов достоверно не различаются при трансплантации печени от доноров 18–29, 30–39, 40–54 и более 55 лет.

Практические рекомендации

1. Расширение критериев донорства печени для трансплантации является эффективным организационным решением в контексте повышения использования донорского пула для трансплантации и увеличения трансплантационной активности, особенно для регионов РФ с высокой плотностью трансплантационных программ.
2. Пожилой возраст донора, ИМТ 30 кг/м² и более, повышенные уровни общего билирубина и ферментов печени не являются достаточно обоснованными причинами для отказа от донорства печени до выполнения лапаротомии и визуальной оценки печени донора.
3. «Нулевая» биопсия фрагмента печени донора с интерпретацией ее результатов на замороженных срезах в экстренном порядке не является обязательной частью оценки донора печени, но в сомнительных случаях является решающим способом оценки уровня стеатоза печени донора.
4. Сочетание у донора таких факторов как травматическая причина смерти донора (черепно-мозговая травма), повышенный индекс массы тела, сахарный диабет, повышенные уровни общего билирубина и ферментов печени в крови донора расценивается как потенциально неблагоприятное с позиции возможного тяжелого стеатоза печени донора, что необходимо учитывать при первичной оценке донора печени с целью более тщательного предварительного выбора реципиента для трансплантации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Минина М.Г. Эволюция донорства печени в Москве. Движение в направлении расширенных критериев донорства / М.Г. Минина, **Д.В. Воронов**, Э.А. Тенчурина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24 (3). – С. 102–110.
2. **Воронов Д.В.** Стеатоз печени доноров со смертью мозга / **Д.В. Воронов**, М.Г. Минина, А.К. Чомаев, И.М. Ильинский, О.М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23 (1). – С. 8–18.
3. Ильинский И.М. Особенности морфологии биоптатов печени доноров старше 60 лет / И.М. Ильинский, Н.П. Можейко, **Д.В. Воронов**, М.Г. Минина, О.М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21 (4). – С. 36–40.

Список сокращений

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТФ	– аденозинтрифосфат

ГМ	– головной мозг
ДПРК	– доноры печени с расширенными критериями
ИМТ	– индекс масс тела
КР	– коэффициент риска
МГКЦОД	– Московский городской координационный центр органного донорства
НМИЦ ТИО	– Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	– относительный риск
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	– отношения шансов
ПНТ	– первичная недостаточность трансплантата
РФ	– Российская Федерация
С	– специфичность
САД	– среднее артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СМ	– смерть мозга
ТП	– трансплантация печени
Ч	– чувствительность
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭД	– эффективные доноры
ЭДП	– эффективные доноры печени
AUC	– площадь под кривой ошибок
EASL	– Европейская ассоциация по изучению печени
HR	– коэффициент риска
ILTS	– международное сообщество по трансплантации печени
ROC	– кривая ошибок
UNOS	– (англ., United Network for Organ Sharing) Объединенная сеть обмена органами

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ПОРТАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ

Зубенко С.И., 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 (ТП) является единственным радикальным методом лечения декомпенсированного цирроза печени, а также некоторых злокачественных новообразований печени [Зубенко С.И., 2017; Busuttil R.W., 2014]. За более чем 50-летнюю историю развития трансплантации печени безопасность и предсказуемость вмешательства значительно возросла, в большом количестве центров данная операция выполняется на рутинной основе. Тем не менее, остаются состояния, при которых выполнение трансплантации печени по настоящее время сопряжено с крайне высокими хирургическими рисками. Одним из наиболее важных является предсуществующий тромбоз воротной вены у реципиента.

Неопухолевый тромбоз воротной вены (ТВВ) является часто встречающимся состоянием при декомпенсированном циррозе печени [Любимый Е.Д., 2016; Ozdemir F., 2017; Rugivarodom M., 2020; Salsamendi J.T., 2016]. В течение длительного времени портальный тромбоз считался противопоказанием к трансплантации печени в связи с высокими рисками интра- и послеоперационных осложнений, а также технической сложностью восстановления адекватного портального кровотока [Manzia T.M., 2016; Ozdemir F., 2017].

Однако, благодаря развитию хирургической техники, усовершенствованию медикаментозного и диагностического обеспечения при трансплантации печени подход к лечению таких пациентов изменился [Ozer A., 2019]. При своевременной диагностике тромбоза воротной вены адекватно назначенная антикоагулянтная терапия позволяет добиться стабилизации процесса и, в значительном числе случаев, реканализации тромба до операции с возможностью выполнения «классической» портальной реконструкции с хорошими непосредственными и отдаленными результатами [Sanchez-Osaña R., 2019].

В группе реципиентов печени с портальным тромбозом, вовлекающим не только ствол, но и основные притоки воротной вены выполнение

трансплантации печени сопряжено с высокими рисками интра- и послеоперационных осложнений [Flores A., 2017; Wang S., 2021]. Применение современных классификаций, тщательно проведенное предоперационное обследование позволяет выбрать оптимальную стратегию подготовки реципиента к операции [Gao P.J., 2016; Gomez G.C., 2018; Kobe A., 2016; Teixeira U.F., 2016]. Распределение органов с учетом факторов риска как донора, так и реципиента способствует снижению риска таких грозных осложнений как первично-нефункционирующий трансплантат и тромбоз артерии трансплантата [Nacif L.S., 2021; Stravitz R.T., 2019]. Выбор методики реконструкции портального кровотока при трансплантации печени у реципиентов с тромбозом воротной вены критически важен не только с точки зрения функции пересаженного органа, но и как способ устранения проявлений портальной гипертензии в послеоперационном периоде [Bhangui P., 2011; Magistri P., 2018; Teixeira U.F., 2016]. Использование методов сосудистой пластики, воссоздания экстраанатомических путей декомпрессии портального русла позволяет успешно выполнить трансплантацию печени в большинстве случаев распространенного тромбоза воротной вены [Manzia T.M., 2016; Ponziani F.R., 2014; Qi X., 2015; Sherman C., 2020].

В настоящее время в литературе не существует единого подхода к диагностике, лечению и подготовке к трансплантации печени пациентов с тромбозом воротной вены.

Цель исследования

Оценка эффективности и улучшение результатов трансплантации печени при тромбозе воротной вены.

Задачи исследования

1. Изучить результаты трансплантации печени у пациентов с тромбозом воротной вены в сравнении с пациентами без такового.
2. Оценить факторы риска осложнений и неблагоприятных исходов у реципиентов донорской печени с предтрансплантационным тромбозом воротной вены.
3. Оценить эффективность примененных способов портальной реконструкции при тромбозе воротной вены.
4. Изучить донорские факторы риска осложнений и неблагоприятных исходов у реципиентов печени с тромбозом воротной вены.

Научная новизна

Обобщен обширный опыт трансплантации печени у реципиентов с тромбозом воротной вены различной степени. Проведен многофакторный анализ риска неблагоприятных исходов.

Разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с тромбозом воротной вены, ожидающих трансплантацию печени.

Получены новые данные результатов оценки факторов риска неблагоприятного исхода при сравнении эффективности различных методик реконструкции портального кровотока у реципиентов печени с неопухолевым тромбозом воротной вены различной степени тяжести.

Теоретическая и практическая значимость

На основании результатов исследования сформулирован алгоритм диагностики, скрининга и предтрансплантационной терапии тромбоза воротной вены у реципиентов печени от посмертного донора. Выявлены значимые прогностически неблагоприятные факторы до и после трансплантации печени при портальном тромбозе. Проведена модернизация существующих алгоритмов обследования и выбора методик восстановления афферентного кровотока, определены условия, обеспечивающие эффективное восстановление физиологического портального кровотока в трансплантированной печени. Раскрыты прогностически значимые факторы, влияющие на риск развития нежелательных событий у реципиентов печени с портальным тромбозом; выработаны практические рекомендации по распределению донорских органов для реципиентов печени с тромбозом воротной вены для минимизации риска послеоперационных осложнений.

Внедрение научных разработок в клиническую практику позволит улучшить результаты трансплантации печени пациентам с тромбозом воротной вены, минимизировать риск ранних и отдаленных послеоперационных осложнений.

Методология и методы исследования

В исследование включены клинические данные пациентов, данные общих клинических анализов крови, биохимических анализов крови, коагулограмм, а также результаты проведенных инструментальных исследований, таких как ультразвуковые исследования, мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением, магнитно-резонансная томография, а также ангиография до и после проведения трансплантации печени от посмертного донора у пациентов с тромбозом воротной вены.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неопухолевый тромбоз воротной вены в большинстве случаев не является противопоказанием к трансплантации печени.
2. Трансплантация печени при распространенном тромбозе воротной вены является вмешательством высокого риска и должна проводиться только после тщательного дообследования и подготовки пациента.

3. Применение различных методик реконструкции портального кровотока, в том числе создание экстраанатомических путей для воссоздания афферентного притока к трансплантату позволяет выполнить трансплантацию печени с хорошими непосредственными и отдаленными результатами.
4. Предтрансплантационная диагностика, скрининг и своевременная терапия тромбоза воротной вены позволяют существенно сократить риски трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С января 2016 года по декабрь 2021 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» Минздрава России было выполнено 304 трансплантации печени взрослым пациентам от донора со смертью головного мозга. Из них трансплантации целой печени в 286 (94,1%) случаях, трансплантация расширенной правой доли печени (сплит-трансплантация) была выполнена в 18 (5,9%) случаях.

К сопутствующим клиническим характеристикам, влиявшим на тяжесть состояния пациента, сложность выполнения хирургического вмешательства, нами были отнесены: наличие верифицированной тромбофилии различной этиологии, предшествующие операции на верхнем этаже брюшной полости, независимо от хирургического доступа (открытый/лапароскопический), наличие TIPS, а также носительство дренажей/внутрипросветных стентов как фактор риска хронической инфекции.

С целью оценки тяжести течения заболевания печени, приведшего к необходимости трансплантации, оценены следующие показатели: индекс MELD, фульминантное поражение печени, острая декомпенсация состояния на фоне хронического заболевания печени, а также развитие гепatorenального синдрома. В понятие острой декомпенсации состояния была включена как острая декомпенсация цирроза печени, так и развитие острой печеночной недостаточности на фоне хронической (acute-on-chronic liver failure). В понятие острой декомпенсации цирроза печени включались пациенты с быстро нарастающим асцитом, прогрессирующей печеночной энцефалопатией, желудочно-кишечным кровотечением либо при сочетании указанных факторов. Острая печеночная недостаточность на фоне хронической включает в себя острую декомпенсацию цирроза печени в сочетании с системной воспалительной реакцией и экстрапеченочной органной дисфункцией.

При сравнении характеристик доноров был выбран критерий Donor Risk Index (DRI). Анализ лабораторных показателей включал в себя уровень сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ), общего билирубина, креатинина, а также уровня натрия на момент диагностики смерти мозга.

Результаты проведенных операций оценивались по количеству, тяжести и частоте развившихся периоперационных осложнений как хирургического, так и нехирургического характера. При оценке частоты послеоперационных кровотечений в показатель включались все послеоперационные кровотечения, потребовавшие инвазивного лечения – постановка дренажей, повторные операции. При анализе характера артериальных осложнений нами были выделены три показателя: синдром обкрадывания печеночной артерии трансплантата, гемодинамически значимый стеноз или тромбоз артерии трансплантата. В анализ осложнений, связанных с желчеоттоком от трансплантата были включены: формирование желчных свищей – учитывалась любая утечка желчи вне анастомоза, независимо от характера свища; ранние стриктуры билиарного анастомоза – в срок до 3 месяцев после операции; к поздним стриктурам отнесены все стриктуры после 3 месяцев, кроме того, в данный показатель также были включены неанастомотические стриктуры, развившиеся вследствие нарушения артериального кровотока трансплантата.

К раневым инфекционным осложнениям были отнесены все раневые инфекции, независимо от степени тяжести и объема хирургического лечения. В показатель повторных операций нами были включены все хирургические вмешательства независимо от объема – малоинвазивные операции, постановки дренажей, а также открытые операции. Для оценки тяжести течения послеоперационного периода также были учтены нехирургические инфекционные осложнения – любая инфекция, непосредственно не связанная с оперативным вмешательством и не требующая хирургического лечения.

С целью интегральной оценки тяжести перенесенных осложнений был использован показатель комплексного индекса осложнений (Comprehensive Complication Index, CCI), учитывающего все развившиеся у пациента осложнения по классификации Clavien-Dindo.

В оценку результатов операции была включена динамика лабораторных показателей, отражающих функцию печени, продолжительность стационарного лечения, частота развития ранних и поздних билиарных осложнений, частота повторных трансплантаций и выживаемость трансплантатов и реципиентов донорских органов. При сравнении динамики лабораторных показателей были оценены уровни АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина, международного нормализованного отношения (МНО) на 1-е, 5-е и 30-е сутки после трансплантации печени.

В анализ выживаемости включены оценка 30-суточной и 90-суточной летальности, частота повторных трансплантаций, оценка выживаемости трансплантатов и пациентов с построением кривых Каплана–Мейера, а также оценку длительности наблюдения пациентов после операции.

Количественные переменные выражены в значении медианы и диапазона значений, качественные переменные в числах и процентах. Для количественных (параметрических) данных оценка статистической значимости

проводилась с помощью t-критерия Стьюдента, для непараметрических данных использовался U-критерий Манна–Уитни. При проверке гипотез различия признавали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для определения факторов риска летального исхода использовался однофакторный и мультифакториальный анализ путем оценки отношения рисков (HazardRatio – HR). Для мультифакторного анализа нами были использованы все достоверные по результатам однофакторного анализа показатели. Выживаемость отражена кривыми Каплана–Майера. Все расчеты и анализ данных выполняли с применением пакета программ SPSS v.23 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включен 301 пациент. Критерием выделения опытной и контрольной групп пациентов было наличие либо отсутствие неопухолевого предтрансплантационного тромбоза воротной вены, диагностированного на любом этапе обследования либо интраоперационно. В соответствии с данным критерием выделено 2 группы реципиентов – группа пациентов с тромбозом воротной вены ($n = 55$) и контрольная (без ТВВ, $n = 246$). Основные характеристики групп реципиентов в сравнении приведены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнение клинических характеристик групп реципиентов ($n = 301$)

	Группа I (ТВВ) ($n = 55$)	Группа II (контроль) ($n = 246$)	p
Возраст, лет	45,9 ± 11,3	45,9 ± 12,3	0,997
Мужской пол, n (%)	34 (61,8)	114 (46,3)	0,05
ИМТ, кг/м ²	24,5 ± 3,9	24,4 ± 4,3	0,91
Сопутствующие состояния, n (%)			
Тромбофилия	4 (7,32)	3 (1,2)	0,02
Предшествующие операции на верхнем этаже брюшной полости	12 (21,8)	27 (11)	0,04
TIPS	4 (7,3)	1 (0,4)	<0,01
Билиарные дренажи/стенты	–	4 (1,6)	1
Тяжесть заболевания печени			
MELD	18,7 ± 7	20,5 ± 8	0,03
Фульминантная печеночная недостаточность, n (%)	2 (3,6)	5 (2)	0,62
Острая декомпенсация цирроза, n (%)	1 (1,8)	21 (8,5)	0,09
ГРС, n (%)	15 (27,3)	73 (29,7)	0,87
Время ожидания, мес	5 (0–36)	4 (0–48)	0,18

Примечание. ТВВ – тромбоз воротной вены; ИМТ – индекс массы тела; ГРС – гепаторенальный синдром.

Предтрансплантационный статус реципиентов не отличался по основным анализируемым параметрам – половозрастным характеристикам, антропометрии, структуре этиологии ЦП, частоте развития осложнений цирроза печени. Статистически значимые различия выявлены в специфических параметрах, отражающих риск либо последствия развития ТВВ.

Общая характеристика доноров и трансплантатов

При сравнении характеристик донорских органов в группах контроля и ТВВ не выявлено достоверных различий ни в одном из анализируемых параметров (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика доноров (n = 301)

	Группа I (ТВВ) (n = 55)	Группа II (контроль) (n = 246)	p
Мужской пол, n (%)	38 (69,1)	165 (67,1)	0,67
Возраст, лет	45,4 ± 12,5	47,1 ± 11,6	0,35
ИМТ, кг/м ²	27,0 ± 5,5	27,3 ± 5,1	0,81
Тип графта, n (%)			0,6
Целая печень	52 (94,5)	232 (94,3)	
Сплит – расширенная правая доля	3 (5,5)	14 (5,7)	
DRI > 1,7, n (%)	7 (12,7)	51 (20,7)	0,24
Стеатоз, n (%)			0,38
Минимальный	33 (75)	148 (80)	
Умеренный	6 (13,6)	13 (7,0)	
Выраженный	5 (11,4)	23 (13)	
Фиброз, n (%)			0,85
F = 0	30 (68,2)	122 (65,2)	
F = 1	10 (22,7)	52 (27,8)	
F = 2	4 (9,1)	13 (7,0)	
Лабораторные показатели, медиана (от – до)			
АЛТ	25,4 (8,7–200)	29 (1–436)	0,12
АСТ	32,4 (8,3–272,3)	35 (8,3–1099)	0,46
Билирубин общий	12 (3,3–31)	11 (1,4–95,5)	0,76
Креатинин	109,2 (50–720)	98 (6–507)	0,05
Натрий	146 (124–176)	145 (125–176)	0,93

Примечание. ТВВ – тромбоз воротной вены; ИМТ – индекс массы тела.

DRI > 1,7 у пациентов с тромбозом воротной вены – 12,7% (n = 7), в контрольной группе составил 20,7% (n = 51), p = 0,24. При сравнении выраженности стеатоза трансплантата достоверных статистических различий не получено (p = 0,38).

Характеристика пациентов с портальным тромбозом

Выполнен сравнительный анализ субпопуляций группы пациентов с ТВВ. В зависимости от стадии тромбоза по классификации Yerdell выделено 2 группы – локализованный (Yerdell 1-2, n = 34) и распространенный (Yerdell 3-4, n = 21) тромбоз воротной вены. При сравнении подгрупп пациентов с портальным тромбозом упор был сделан на особенности течения заболевания и лечение ТВВ (табл. 3).

Таблица 3

Общая характеристика субпопуляций пациентов с тромбозом воротной вены (n = 55)

	ТВВ 1-2 (n = 34)	ТВВ 3-4 (n = 21)	p
Сопутствующие состояния, n (%)			
Тромбофилия	1 (2,9)	3 (14,3)	0,15
Предшествующие операции на верхнем этаже	8 (23,5)	4 (19)	0,75
TIPS	3 (8,8)	1 (4,8)	1
Антикоагулянтная терапия, n (%)			
Применены	6 (17,6)	8 (38,1)	0,12
Регресс тромба	1 (2,9)	–	0,15
Реканализация	3 (8,8)	6 (28,6)	
Прогрессирование	–	–	
Тяжесть заболевания печени			
MELD, медиана (от – до)	15,5 (10–36)	16 (8–39)	0,54
Фульминантная печеночная недостаточность, n (%)	2 (5,9)	–	0,52
Острая декомпенсация цирроза, n (%)	–	1 (4,8)	0,38
ГРС, n (%)	10 (29,4)	5 (23,8)	0,76

Примечание. ТВВ – тромбоз воротной вены; ГРС – гепаторенальный синдром.

Достоверных различий между субпопуляциями пациентов с тромбозом воротной вены на дотрансплантационном этапе, а также при оценке качества донорского органа выявлено не было.

Сравнительный анализ интраоперационных характеристик выявил достоверные различия в продолжительности операции, длительности холодовой ишемии трансплантата, величине кровопотери и потребности в эритроцитарной массе, а также сроке билиарной ишемии (табл. 4).

Таблица 4

Общая характеристика операций (n = 301)

	Группа I (ТВВ) (n = 55)	Группа II (контроль) (n = 246)	p
Основные характеристики, медиана (от – до)			
Продолжительность операции, мин	410 (235–805)	340 (185–680)	<0,01
Время консервации, мин	325 (205–720)	279,5 (105–744)	0,04
Вторичная тепловая ишемия, мин	37,4 ± 14,9	35,5 ± 36	0,54
Кровопотеря, мл	1100 (300–11 000)	1000 (200–10 000)	0,02
СЗП, доз	8 (1–25)	6 (2–28)	0,10
ЭрМ, доз	2 (0–11)	2 (0–10)	0,05
Кавальная реконструкция, n (%)			0,75
Классическая методика	51 (92,7)	232 (94,3)	
Piggy-back	4 (7,3)	14 (5,7)	
Билиарная реконструкция, n (%)			
Концевая	51 (92,7)	214 (87)	0,36
Гепатикоеюностомия	4 (7,3)	32 (13)	
Билиарная ишемия, мин	50,8 ± 54,6	35,8 ± 24,4	0,05

Примечание. ТВВ – тромбоз воротной вены; СЗП – свежемороженая плазма; ЭрМ – эритроцитарная масса; классическая методика – трансплантация печени с замещением нижней полой вены реципиента участком донорской; Piggy-back – трансплантация печени с сохранением НПВ реципиента; концевая – гепатикохоледохоанастомоз «конец в конец».

Различия в степени распространенности и выраженности ТВВ в значительной степени определяют тяжесть и хирургическую технику трансплантации печени. В подгруппах пациентов с портальным тромбозом выявлены достоверные различия в продолжительности операции и длительности консервации трансплантата (табл. 5).

Указанные изменения трактуются таким же образом, как при сравнении с группой контроля – распространенный ТВВ требует сложной портальной реконструкции что объясняет большую потребность времени на мобилизационный этап операции.

Таблица 5

**Общая характеристика операций у пациентов
с тромбозом воротной вены (n = 55)**

	ТВВ 1-2 (n = 34)	ТВВ 3-4 (n = 21)	p
Основные характеристики, медиана (от – до)			
Продолжительность операции, мин	369 (235–737)	440 (301–805)	0,02
Время консервации, мин	297,5 (205–597)	360 (230–720)	0,04
Вторичная тепловая ишемия, мин	33,5 (15–60)	40 (20–80)	0,16
Билиарная ишемия, мин	35 (15–120)	40 (17–400)	0,23
Кровопотеря, мл	1050 (300–7500)	1200 (400–11 000)	0,26
СЗП, доз	6,5 (1–18)	10 (2–25)	0,01
ЭрМ, доз	2 (0–10)	3 (0–11)	0,59
Спленэктомия	2 (5,9)	1 (4,8)	1
Физиологическая реконструкция, n (%)	34 (100)	20 (95,2)	0,38
Кавальная реконструкция, n (%)			1
Классическая методика	31 (91,2)	20 (95,2)	
Piggy-back	3 (8,8)	1 (4,8)	
Билиарная реконструкция, n (%)			1
Концевая	31 (91,2)	20 (95,2)	
Гепатикоеюностомия	3 (8,8)	1 (4,8)	

Примечание. ТВВ – тромбоз воротной вены; СЗП – свежемороженая плазма; ЭрМ – эритроцитарная масса; классическая методика – трансплантация печени с замещением нижней полой вены реципиента участком донорской; Piggy-back – трансплантация печени с сохранением НПВ реципиента; концевая – гепатикохоледохоанастомоз «конец в конец».

Особенности портальной реконструкции при тромбозе воротной вены

Предтрансплантационный портальный тромбоз обуславливает сложности реконструктивного этапа трансплантации печени. При локализованном ТВВ практически всегда возможно проведение тромбэктомии. Распространенный портальный тромбоз зачастую требует выполнения сложной сосудистой реконструкции для восстановления адекватного афферентного кровотока трансплантированного органа (табл. 6).

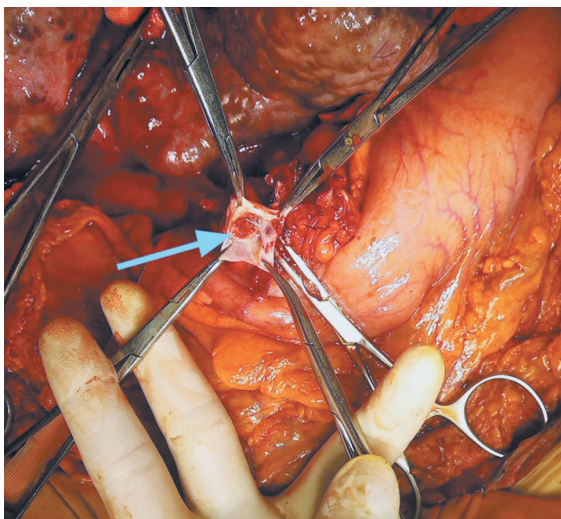
У пациентов с локализованным тромбозом воротной вены 1–2-й стадии по Yerdell во всех случаях (n = 34) нам удалось выполнить термино-терминальный анастомоз воротной вены, предварительно проведя тромбэктомию с возможной резекцией воротной вены. В группе распространенного портального тромбоза (3–4-я стадия Yerdell) тромбэктомию с концевым анастомозом удалось выполнить в 85,5% (n = 13) случаев (рис. 1).

Таблица 6

Типы портальной реконструкции (n = 55)

	ТВВ 1-2, n (%) (n = 34)	ТВВ 3-4, n (%) (n = 21)
Тромбэктомия + концевой анастомоз	34 (100)	13 (85,5)
Ренопортальный анастомоз	–	2 (9,5)
Ренопортальный анастомоз+варикопортальное шунтирование	–	2 (9,5)
Варикопортальный анастомоз	–	3 (14,3)
Jump-графт	–	1 (4,8)

Примечание. ТВВ – тромбоз воротной вены.



**Рис. 1. Тромбэктомия из воротной вены:
голубой стрелкой указан тромб в стволе воротной вены**

Классический ренопортальный анастомоз был наложен у 2 пациентов (9,5%) (рис. 2).

В 2 (9,5%) случаях в связи с полученным неудовлетворительным кровотоком по ренопортальному анастомозу последний был дополнен варикопортальным шунтированием, при котором проводилась девиация кровотока от варикозно-измененной вены портальной системы максимального диаметра в донорскую воротную вену. Для этого выбиралась вена в области гепатодуоденальной связки, малой кривизны желудка наибольшего диаметра. Анастомоз выполнялся с воротной веной донора по методике конец-в-бок с использованием сосудистой вставки (рис. 3). Материалом вставки во всех случаях были участки подвздошной артерии донора печени.

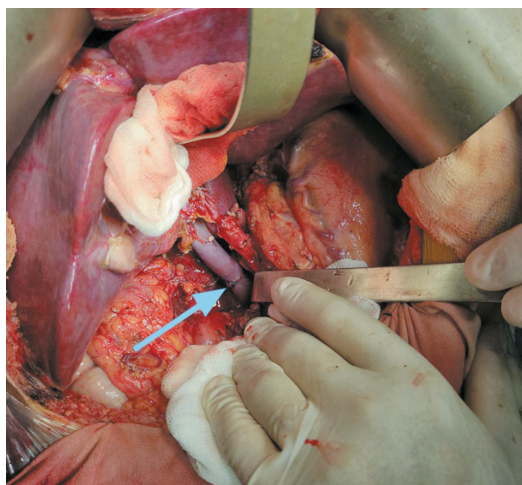


Рис. 2. Ренопортальный анастомоз: стрелкой указано место анастомоза

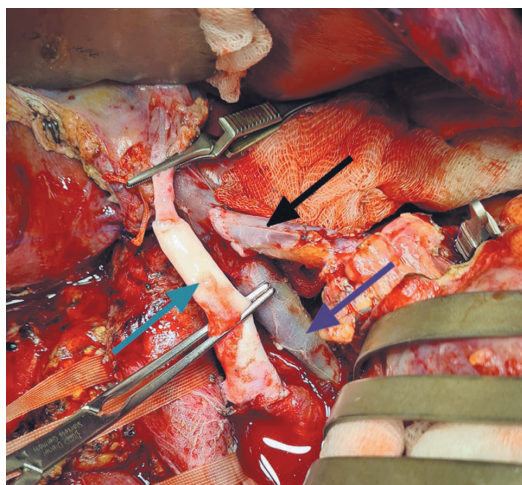


Рис. 3. Ренопортальный анастомоз с варикопортальным шунтированием: фиолетовая стрелка – воротная вена донора; черная стрелка – венозная вставка между воротной веной донора и перихоледохеальной веной; голубая стрелка – сосудистая вставка между правой почечной веной и печеночной артерией донора

Изолированный варикопортальный анастомоз применен у 3 пациентов (14,3%) (рис. 4).

У одного пациента нами был использован jump-графт в варианте мезопортального шунтирования. Применен в одном случае при распростране-

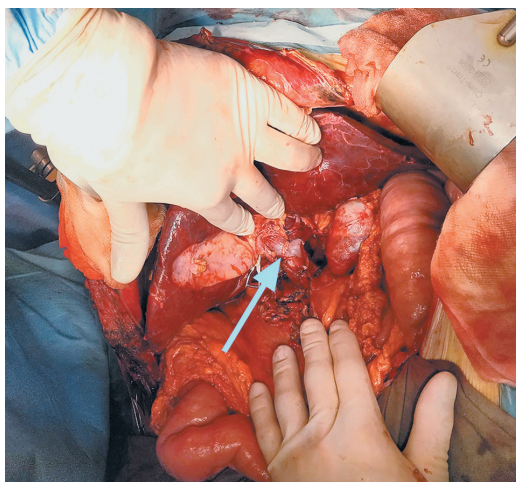


Рис. 4. Варикопортальный анастомоз (v. gastrica sinistra): голубой стрелкой указан анастомоз «воротная вена – варикозная вена»

нии тромбоза проксимальнее конfluence верхней брыжеечной и селезеночной вен когда выполнение полноценной тромбэктомии было сопряжено с высоким риском забрюшинного повреждения сосудов с массивным кровотечением (рис. 5).

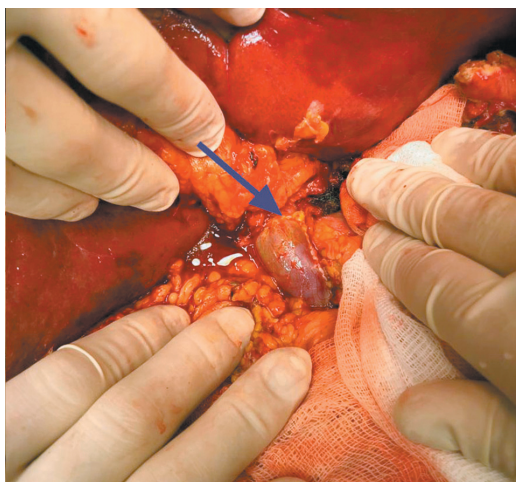


Рис. 5. Jump-графт после портальной реперфузии: синей стрелкой указан анастомоз «графт – воротная вена»

В качестве материала для сосудистой вставки использовали подвздошную вену донора печени.

Результаты проведенных операций были оценены как в группах контроль – ТВВ, так и в субпопуляциях группы пациентов с тромбозом воротной вены, разделенных по указанному выше принципу. Оценивалось количество, тяжесть и частота развившихся периоперационных осложнений как хирургического, так и нехирургического характера. В оценку была включена динамика лабораторных показателей, отражающих функцию печени, продолжительность стационарного лечения, частота развития поздних билиарных осложнений, частота повторных трансплантаций и выживаемость трансплантатов и реципиентов донорских органов. Достоверных статистических различий при сравнении динамики лабораторных показателей не выявлено. При анализе осложнений, достоверные статистические различия были получены только в частоте повторных операций. В показатель включались все хирургические вмешательства независимо от объема – малоинвазивные операции, постановки дренажей, а также открытые операции (табл. 7).

Таблица 7

Результаты трансплантации печени (n = 301)

	Группа I (ТВВ) (n = 55)	Группа II (контроль) (n = 246)	p
Кровотечения, n (%)	7 (12,7)	18 (7,3)	0,19
Артериальные осложнения, n (%)			0,37
Обкрадывание	2 (3,6)	2 (0,8)	
Стеноз	–	4 (1,6)	
Тромбоз	1 (1,8)	6 (2,4)	
Билиарные осложнения, n (%)			0,2
Ранняя стриктура	5 (9,1)	8 (3,3)	
Поздняя стриктура	1 (1,8)	7 (2,8)	
Свищ	1 (1,8)	3 (1,2)	
Раневая инфекция, n (%)	5 (9,1)	20 (8,2)	0,83
Повторные вмешательства, n (%)	15 (27,3)	45 (18,3)	0,03
Отторжения, n (%)	3 (5,5)	19 (7,7)	0,78
Нехирургические инфекции, n (%)	11 (20)	31 (12,6)	0,19
CCI, медиана (от – до)	8,7 (0–100)	0 (0–100)	0,08
Койко-день, медиана (от – до)	18 (8–83)	17 (1–177)	0,92

Примечание. ТВВ – тромбоз воротной вены; CCI – Comprehensive complication index.

Данный результат объясняется большей выраженностью проявлений декомпенсированной портальной гипертензии, большей частотой предшествующих операций у пациентов с ТВВ. При анализе выживаемости реципиентов печени на разных сроках после трансплантации достоверных

статистических различий между группами тромбоза воротной вены и контроля не выявлено ($p = 0,32$) (рис. 6 и 7).

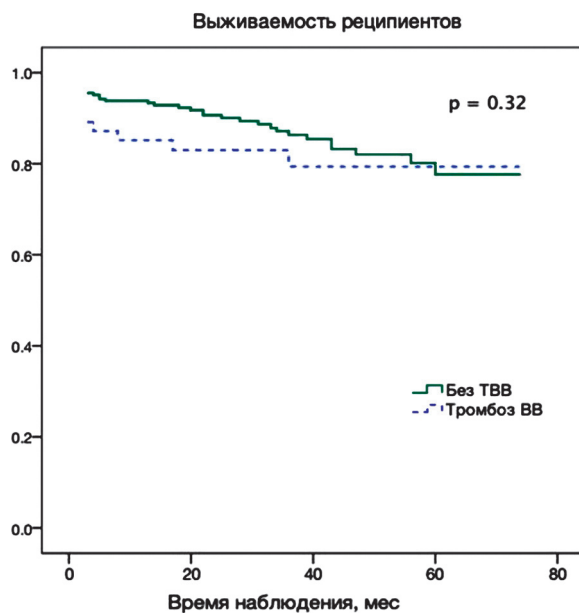


Рис. 6. Выживаемость реципиентов печени

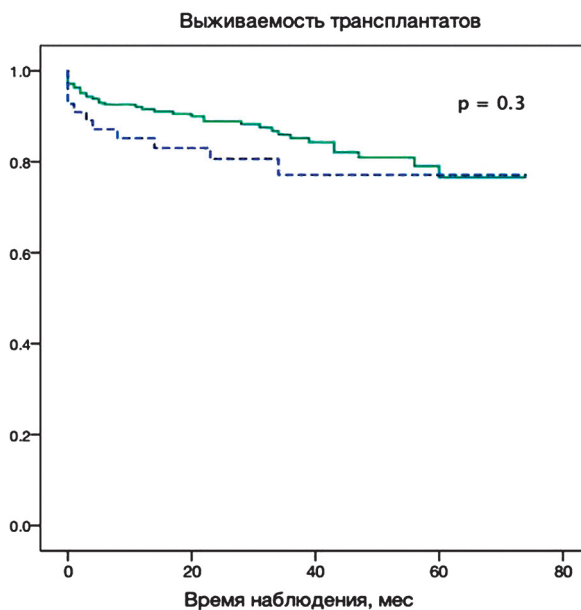


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов печени

При анализе выживаемости трансплантатов печени также не было получено достоверных статистических различий ($p = 0,3$).

Результаты трансплантации печени у пациентов с портальным тромбозом

Достоверно значимые различия между группой с локализованным ТВВ и распространенным ТВВ выявлены в уровне сывороточного креатинина на 1-е сутки (78 против 95,9 мкмоль/л, $p < 0,01$) и на 5-е сутки после трансплантации печени (81 против 89 мкмоль/л, $p < 0,01$), АСТ на 5-е послеоперационные сутки (23,8 против 29,2, $p = 0,01$) соответственно.

Количество и частота развития осложнений в послеоперационном периоде трансплантации печени достоверно не различались в группах локализованного и распространенного портального тромбоза (табл. 8).

Таблица 8

Результаты трансплантации печени в субпопуляциях с тромбозом воротной вены (n = 55)

	ТВВ 1-2 (n = 34)	ТВВ 3-4 (n = 21)	p
Кровотечения, n (%)	2 (5,9)	5 (23,8)	0,09
Артериальные осложнения, n (%)			0,7
Обкрадывание	2 (5,9)	–	
Тромбоз	1 (2,9)	–	
Билиарные осложнения, n (%)			0,25
Стриктура ранняя	4 (11,8)	1 (4,8)	
Стриктура поздняя	–	1 (4,8)	
Свищ	–	1 (4,8)	
Раневая инфекция			
Да, n (%)	4 (11,8)	1 (4,8)	0,64
Повторные операции, n (%)	9 (26,5)	6 (28,6)	0,87
Разрешение портальной гипертензии, n (%)	34 (100)	20 (98,2)	0,38
Нехирургические инфекции, n (%)	7 (20,6)	4 (19)	1
CCI, медиана (от – до)	8,7 (0–100)	8,7 (0–100)	0,45
Отторжения, n (%)	3 (8,8)	–	0,28
Койко-день, медиана (от – до)	18 (9–68)	19 (8–83)	0,82

Примечание. ТВВ – тромбоз воротной вены; CCI – Comprehensive complication index.

30-дневная летальность в группе пациентов с локализованным ТВВ составила 2,9% ($n = 1$), при ТВВ 3–4-й стадии – 14,3% ($n = 3$) ($p = 0,15$). Достоверных статистических различий при сравнении 90-дневной летальности пациентов также выявлено не было: 5,9% ($n = 2$) и 19% ($n = 4$).

в группах соответственно ($p = 0,19$). Выживаемость реципиентов печени на разных сроках после трансплантации статистически достоверно не различалась между группами тромбоза воротной вены ($p = 0,92$) (рис. 8).

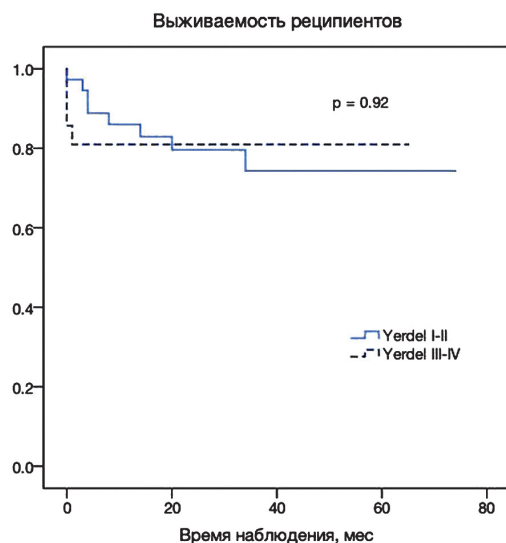


Рис. 8. Выживаемость реципиентов печени при тромбозе воротной вены

Кривые выживаемости трансплантатов приведены на рис. 9.

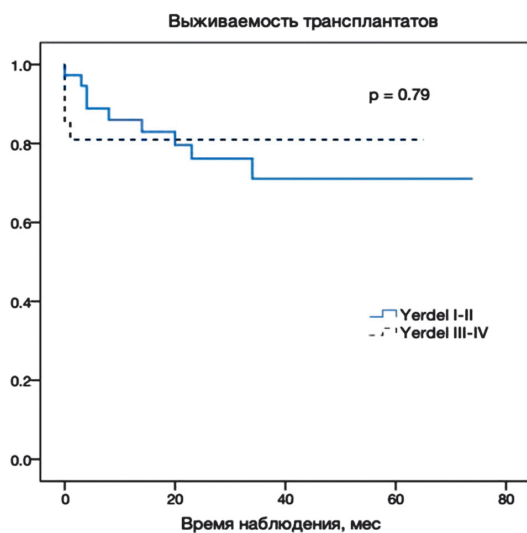


Рис. 9. Выживаемость трансплантатов печени при тромбозе воротной вены

При анализе выживаемости трансплантатов печени также не было получено достоверных статистических различий ($p = 0,79$).

При анализе факторов риска смерти реципиента / потери трансплантата с помощью регрессионной модели Кокса в унивариантном анализе были получены следующие результаты (табл. 9).

Таблица 9

Определение факторов риска, однофакторный анализ

	HR	ДИ 95%	p
Факторы реципиента			
Мужской пол	0,55	0,3–0,98	0,04
Билиарные дренажи/стенты	7,203	1,699–30,534	<0,01
Острая декомпенсация цирроза	2,52	1,128–5,631	0,02
Срок ожидания	0,91	0,853–0,972	<0,01
Факторы донора			
Креатинин донор	1,004	1,002–1,006	0,01
Интраоперационные факторы			
Продолжительность операции	1,005	1,003–1,007	<0,01
Билиарная ишемия	1,009	1,004–1,013	<0,01
Кровопотеря	1	1,0–1,0	<0,01
СЗП	1,11	1,055–1,168	<0,01
ЭрМ	1,28	1,164–1,409	<0,01
Послеоперационные показатели			
АЛТ 1-е сутки	1	1,0–1,001	<0,01
АСТ 1-е сутки	1	1,0–1,0	<0,01
Билирубин 1-е сутки	1,003	1,001–1,01	<0,01
Креатинин 1-е сутки	1,004	1,001–1,007	0,03
МНО 1-е сутки	1,998	1,201–3,324	<0,01
Билирубин 5-е сутки	1,005	1,003–1,008	<0,01
Креатинин 5-е сутки	1,005	1,001–1,009	0,01
МНО 5-е сутки	4,228	1,392–12,838	0,01
МНО 30-е сутки	4,196	1,564–11,255	<0,01
Креатинин 30-е сутки	1,004	1,001–1,008	0,02
Билирубин 30-е сутки	1,012	1,008–1,017	<0,01
Осложнения			
Повторные операции	4,063	2,267–7,823	<0,01
Нехирургическая инфекция	4,592	2,526–8,346	<0,01
Кровотечение	3,64	1,746–7,591	<0,01
Тромбоз артерии трансплантата	3,682	1,136–11,93	0,03
Билиарные осложнения (любые)	2,57	1,199–5,508	0,015
Желчный свищ	5,619	1,354–23,328	0,017
CCI	1,04	1,03–1,049	<0,01

Примечание. ТВВ – тромбоз воротной вены; CCI – Comprehensive complication index.

На основании выявленных факторов риска, достоверно влияющих на вероятность потери трансплантата, нами был проведен многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Кокса, единственным достоверным фактором риска установлен уровень креатинина донора (HR 1,004; ДИ 1,002–1,007; $p = 0,016$).

Выводы

1. Выживаемость реципиентов печени с тромбозом воротной вены в течение первого года (85,2%), трех (79,4%) и пяти (79,4%) лет достоверно не отличалась от таковой у реципиентов без предтрансплантационного тромбоза воротной вены (93,3%, 86,3% и 77,6% соответственно).
2. По результатам однофакторного анализа наиболее значимыми предикторами неблагоприятного прогноза трансплантации печени при портальном тромбозе являются наличие эндобилиарных стентов (HR 7,203, $p < 0,01$) и острая декомпенсация цирроза печени (HR 2,52, $p = 0,02$); в послеоперационном периоде – развитие нехирургических инфекционных осложнений (HR 4,592, $p < 0,01$) и количество потребовавшихся повторных операций (HR 4,063, $p < 0,01$).
3. Наиболее эффективным способом коррекции портальной гипертензии при тромбозе воротной вены является тромбэктомия с концевым портопортальным анастомозом; при невозможности ее выполнения необходимо обеспечить физиологический портальный кровоток любым технически возможным способом. Лучшими физиологическими неанатомическими реконструкциями являются ренопортальный анастомоз при наличии порторенальных шунтов, варикопортальный/шунтпортальный анастомоз, jump-графт от системы верхней брыжеечной вены; при невозможности физиологической портальной реконструкции показания к трансплантации печени должны быть строго лимитированы.
4. Достоверной значимостью при оценке риска потери трансплантата обладает уровень креатинина донора (HR 1,004 $p = 0,01$ – однофакторный анализ; HR 1,004 $p = 0,016$ – многофакторный анализ); не выявлено достоверной связи прогностической шкалы DRI с результатами трансплантации печени.

Практические рекомендации

1. При выявлении ТВВ на этапе обследования пациента перед постановкой в лист ожидания трансплантации печени листинг пациента должен осуществляться только после проведения полного дообследования с целью выявления факторов риска тромботических осложнений.

2. Планирование методики портальной реконструкции для пациентов с ТВВ должно проводиться на этапе постановки в лист ожидания с последующей коррекцией при выявлении изменений распространенности тромбоза на этапе ожидания донорского органа.
3. При невозможности восстановления физиологического кровотока на основании методов объективной визуализации, показания к трансплантации печени должны устанавливаться на основании оценки функции печени. В случае компенсированной функции печени целесообразно использование методов эндоваскулярного лечения портальной гипертензии/портальной реканализации для купирования проявлений портальной гипертензии. Выполнение нефизиологической реконструкции при сохранной функции печени высок риск ухудшения состояния пациента в связи с декомпенсацией портальной гипертензии после трансплантации печени.
4. Всем пациентам из листа ожидания трансплантации печени целесообразен УЗДГ-контроль скорости портального кровотока не реже 1 раза в три месяца.
5. Контроль факторов высокого риска кровотечения перед назначением антикоагулянтов для лечения ТВВ на этапе ожидания донорского органа.
6. В случае распространенного ТВВ при выявлении доступной перигепатической венозной коллатерали (более 1,5 см) целесообразно использование данной вены для портальной реконструкции с целью минимизации дополнительной диссекции для снижения риска кровотечения и сокращения продолжительности операции.
7. Трансплантация печени при ТВВ должна выполняться только в центрах с большим опытом ОТП.
8. В случае распространенного ТВВ целесообразен выбор трансплантата печени меньшего размера.
9. При наличии спонтанных портосистемных шунтов большого диаметра (более 1 см) обязательно их интраоперационное лигирование с целью централизации портального кровотока.
10. При наличии большого диаметра спленоренального шунта с целью минимизации дополнительной диссекции для снижения риска кровотечения возможна перевязка левой почечной вены у места впадения в НПВ без негативных последствий для функции почки.
11. В раннем послеоперационном периоде обязательно назначение антикоагулянтов с сохранением длительной терапии при неанатомической реконструкции и наличии факторов риска.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Трансплантация печени от посмертного донора 73 лет / М.Н. Корнилов, М.Г. Минина, И.А. Милосердов, Д.Н. Круглов, Р.С. Чайкин, А.Г. Малахов, **С.И. Зубенко**, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 47–51. – DOI 10.15825/1995-1191-2017-2-47-51. – EDN YSEJNV.
2. Ортотопическая трансплантация печени в эксперименте / **Зубенко С.И.**, Бударин М.С., Воронцов Ю.А., Дмитриев С.В., Догонашева А.А., Жульков М.О., Лобанова Д.А., Макаров А.Д., Шуев Г.Н. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2017. – Т. 5. – № 1 (15). – С. 91–97.
3. Трансплантация печени от доноров старше 60 лет / Корнилов М.Н., Минина М.Г., Милосердов И.А., Макеев Д.А., Круглов Д.Н., Чайкин Р.С., **Зубенко С.И.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 98.
4. Трансплантация печени от доноров старше 60 лет / С.В. Готье, М.Н. Корнилов, И.А. Милосердов, М.Г. Минина, Д.Н. Круглов, **С.И. Зубенко** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 6–12. – DOI 10.15825/1995-1191-2018-1-6-12. – EDN YWENJH.
5. Трансплантация печени при дистанционном изъятии донорского органа / Корнилов М.Н., Милосердов И.А., **Зубенко С.И.**, Круглов Д.Н. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № S1. – С. 88.
6. Трансплантация печени при тромбозе воротной вены / Готье С.В., Корнилов М.Н., **Зубенко С.И.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № S1. – С. 66.
7. Применение Donor Risk Index для объективной проспективной оценки печеночного трансплантата / Готье С.В., Корнилов М.Н., Круглов Д.Н., **Зубенко С.И.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № S1. – С. 63.
8. Методика кавальной реконструкции при трансплантации печени от посмертного донора – выбор хирурга или анестезиолога / Готье С.В., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Пчельников В.В., **Зубенко С.И.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № S1. – С. 62.
9. Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра / С.В. Готье, А.Р. Монахов, О.М. Цирульникова, Р.А. Латыпов, Т.А. Джанбеков, С.В. Мещеряков, К.О. Сёмаш, **С.И. Зубенко**, Х.М. Хизроев, Е.В. Чеклецова // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 3. – С. 162–170. – DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-031. – EDN PMQEAU.
10. Трансплантация печени от посмертного донора при тромбозе воротной вены / **Зубенко С.И.**, Цирульникова О.М., Монахов А.Р., Умрик Д.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 63–64.
11. Редкие случаи синдрома Казабаха–Меррит у взрослых / Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В., Охота В.К., Васильев С.А., Дорохина Е.И., Савченко В.Г., Монахов А.Р., **Зубенко С.И.** // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № S1. – С. 199–20.

12. Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра / Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М., **Зубенко С.И.**, Ситникова Е.В., Умрик Д.В., Носов К.А., Куртак Н.Д. // Анналы хирургической гепатологии. – 2020. – Т. 25. – № 2. – С. 67–76.
13. Неоадьювантная терапия в режиме ожидания трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке / Питкевич М.Ю., Косырев В.Ю., Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Монахов А.Р., **Зубенко С.И.**, Восканян С.Э., Рудаков В.С., Мороз Е.А., Бредер В.В. // Медицинский совет. – 2021. – № 20. – С. 110–116.
14. Применение пангенотипных препаратов прямого противовирусного действия для лечения вирусного гепатита С после трансплантации печени / Цирульникова О.М., Умрик Д.В., Никогосова А.Д., Монахов А.Р., **Зубенко С.И.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 62–63.
15. Профилактика рецидива гепатита В после трансплантации печени: А так ли необходим иммуноглобулин? / Цирульникова О.М., Умрик Д.В., Монахов А.Р., **Зубенко С.И.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 5. – С. 60–61.
16. Опыт трансплантации печени в печени в ГБУ РО «Областная клиническая больница» / Зайцев О.В., Монахов А.Р., **Зубенко С.И.**, Кошкина А.В. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 7 (203). – С. 145–150.
17. Факторы риска неблагоприятного исхода при трансплантации печени / **Зубенко С.И.**, Монахов А.Р., Болдырев М.А., Салимов В.Р., Смолянинова А.Д., Готье С.В. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 8–15.

Список сокращений

АЛТ	– аланинтрансаминаза
АСТ	– аспартаттрансаминаза
ВВ	– воротная вена
ГРС	– гепаторенальный синдром
ИМТ	– индекс массы тела
МНО	– международное нормализованное отношение
НПВ	– нижняя полая вена
ОТП	– ортотопическая трансплантация печени
СЗП	– свежзамороженная плазма
TBV	– тромбоз воротной вены
AASLD	– American Association for the Study of Liver Diseases
CCI	– Comprehensive Complication Index
DRI	– Donor Risk Index
EASL	– Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени
HR	– Hazard Ratio, отношение рисков

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА В ДОЛГОСРОЧНОМ ПРОГНОЗЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Лепиокова М.Х., Космачева Е.Д.

Работа выполнена в Федеральном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Высокая заболеваемость и смертность больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является одной из серьезных проблем современной медицины. Распространенность ХСН по данным популяционных исследований в странах мира варьирует от 0,3 до 5,3% [Фомин И.В., 2016; Groenewegen A. et al., 2020; Rachamin Y. et al., 2021; McDonagh T.A. et al., 2021]. Несмотря на совершенствование медикаментозной терапии и значительный прогресс в разработке и применении механических устройств поддержки кровообращения, приблизительно у 5% пациентов с сердечной недостаточностью единственным радикальным методом лечения является трансплантация сердца [Готье С.В., Хомяков С.М., 2020]. Согласно данным регистра международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) ежегодно в мире выполняется около 6000 подобных операций [Готье С.В. и соавт., 2021; Khush K.K. et al., 2019]. Благодаря модификации хирургической техники трансплантации и сопутствующей фармакотерапии, в частности иммунносупрессивной, медиана выживаемости реципиентов в течение года после операции составляет 80–90%, в течение 10 лет – 50–60% [Готье С.В. и соавт., 2020; Kinsela A. et al., 2020]. Основные факторы, лимитирующие выживаемость, в послеоперационном периоде – реакции отторжения трансплантата: острые и хронические (васкулопатия аллографта), инфекционные осложнения, злокачественные новообразования [Готье С.В. и соавт., 2014]. Ключевым в определении прогноза у реципиентов является характер взаимоотношений между организмом реципиента и донорским органом, в связи с чем большое внимание уделяется подбору иммуносупрессивной терапии и коррекции ее побочных эффектов [Kobashigawa J.A. et al., 2017]. Ранняя диагностика осложнений и их своевременная коррекция являются приоритетными задачами современной кардиотрансплантологии. Ведется активный поиск неинвазивных диагностических методик, которые бы поз-

волили прогнозировать риск осложнений и уменьшить частоту инвазивной диагностики – эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) правого желудочка и коронароангиографии (КАГ). Так, предложена стратификация риска осложнений с учетом данных эхокардиографии, показателей глобальной и продольной деформации миокарда, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, уровня предрасполагающих антител HLA, микроРНК, картирование генов Allomap [Шевченко О.П. и др., 2021; Mavrogeni S.I. et al., 2017; Crespo-Leiro M.G., 2017; Kransdorf E.P., Kobashigawa J.A., 2017]. Описанные методы позволяют использовать в качестве прогностически значимой информацию об изменениях в структуре сердечного аллогraftа или иммунологической составляющей взаимоотношений донорского органа и организма реципиента. Оценка функциональной адаптации донорского органа после трансплантации сердца является перспективным направлением кардиотрансплантологии. Согласно результатам ряда работ зарубежных ученых, выполненных еще во второй половине двадцатого века, у части реципиентов в разные сроки после операции происходит динамическое изменение функциональных параметров донорского сердца [Bengel F. et al., 2001; Imamura T. et al., 2015; Awad M. et al., 2016; Grupper A. et al., 2017; Nygaard S.I. et al., 2018; Christensen A.H. et al., 2021]. Противоречивыми и малоизученными являются вопросы влияния данных параметров на прогноз после операции, нет четких представлений об их динамике в отдаленном периоде после операции и факторах, влияющих на степень функциональной адаптации аллогraftа [Uberfuhr P. et al., 2001; Imamura T. et al., 2014; Kobashigawa J.A. et al., 2017; Liebo M. et al., 2019]. Решение данных проблем позволит не только расширить фундаментальные знания в области физиологии сердечного трансплантата, но и разработать новый прогностический инструмент для стратификации риска осложнений в отдаленном периоде после трансплантации сердца.

Степень разработанности темы

Исследование функциональных параметров донорского сердца, отражающих степень адаптации аллогraftа в организме, в большинстве работ производится посредством анализа вариабельности ритма сердца [Cornelissen V. et al., 2012; Yi.-Ying Li et al., 2017; Christensen A. et al., 2018; Ciolac E. et al., 2019]. Увеличение при динамическом исследовании показателей временного и частотного доменов вариабельности ритма сердца позволяет сделать вывод о наличии нервно-рефлекторных связей между аллогraftом и организмом реципиента. В то же время пороговых показателей или значимой динамической величины для данных параметров не определено. Информацию о наличии и топографии симпатической реиннервации возможно получить при выполнении скинтиграфии миокарда с метайодбензилгуанидином, меченым йодом-123 (МИБГ-123), или позит-

ронно-эмиссионной томографии с ^{11}C -гидроксизедрином [Bengel F. et al., 2002; Buendia-Fuentes F. et al., 2011]. В то же время нет исследований, направленных на оценку функциональной адаптации донорского органа в условиях целостного организма.

Большое внимание уделяется изучению взаимосвязи функциональных параметров донорского органа и толерантности к физическим нагрузкам у реципиентов, периоперационным факторам, влияющим на динамику данных показателей [Ciolas E.G., 2020; Guimaraes G.V. et al., 2021].

Наиболее важным и противоречивым вопросом является прогностическая ценность динамики показателей временного и частотного доменов вариабельности сердечного ритма в отдаленном периоде после трансплантации.

Учитывая вышеперечисленное, целесообразно исследовать функциональные параметры трансплантированного сердца и их роль в долгосрочном прогнозе после операции с использованием методов интегральной оценки адаптационных возможностей реципиентов, наблюдающихся в Научно-исследовательском институте – Краевой клинической больнице № 1 имени профессора С.В. Очаповского. Полученные данные позволят оценить динамику функциональных параметров сердечного аллогraftа, проанализировать их взаимосвязь с периоперационными факторами, выявить предикторы послеоперационных осложнений с позиции степени восстановления нервно-рефлекторной регуляции сердечной деятельности.

Цель исследования

Оценить динамику изменения функциональных параметров донорского сердца в отдаленном посттрансплантационном периоде и определить их роль в прогнозе трансплантации сердца.

Задачи исследования

1. Оценить динамику средней дневной частоты сердечных сокращений, средней ночной частоты сердечных сокращений, циркадного индекса, показателей вариабельности ритма сердца у реципиентов в течение 3 лет после трансплантации сердца в зависимости от наличия или отсутствия морфологических признаков острого отторжения аллогraftа, васкулопатии трансплантата, летального исхода.
2. Провести анализ параметров сердечно-дыхательного синхронизма, зарегистрированного через 1, 2 и 3 года после трансплантации сердца, у реципиентов с наличием и отсутствием морфологических признаков острого отторжения аллогraftа, васкулопатии трансплантата, летального исхода.
3. Оценить влияние предтрансплантационных и интраоперационных факторов на динамику средней дневной частоты сердечных сокращений, средней ночной частоты сердечных сокращений, циркадного

индекса, показателей вариабельности ритма сердца, индекса регуляторно-адаптивного статуса.

4. Охарактеризовать предикторную роль функциональных параметров реиннервации сердечного трансплантата в прогнозировании осложнений через 1, 2 и 3 года после трансплантации сердца.
5. Разработать математическую модель прогнозирования реакции отторжения сердечного аллогraftа на основе данных частоты сердечных сокращений, вариабельности ритма сердца и сердечно-дыхательного синхронизма.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые выполнена динамическая оценка регуляторно-адаптивного статуса реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации. Предложен новый способ оценки адаптации сердечного трансплантата путем выполнения пробы сердечно-дыхательного синхронизма.

Впервые охарактеризовано влияние предтрансплантационных и интраоперационных факторов на динамику частоты сердечных сокращений, циркадного индекса, параметров сердечно-дыхательного синхронизма, показателей временного и частотного доменов вариабельности ритма сердца.

Новым является подход к прогнозированию отторжения сердечного аллогraftа в отдаленном послеоперационном периоде с использованием функциональных параметров трансплантированного сердца.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные о функциональных параметрах донорского сердца, их связи с периоперационными факторами, степени их динамического изменения, диагностической ценности в прогнозировании осложнений посттрансплантационного периода служат основой для формирования нового подхода к оценке адаптации трансплантированного органа в организме реципиента.

Результаты анализа сердечно-дыхательного синхронизма позволяют получить информацию о состоянии парасимпатического звена регуляции деятельности трансплантата.

Данные оценки средней дневной и ночной частоты сердечных сокращений, высокочастотного, низкочастотного показателей вариабельности ритма сердца, индекса регуляторно-адаптивного статуса отражают динамику функциональной адаптации аллогraftа и могут быть полезны при наблюдении пациентов после трансплантации сердца.

На основании результатов проведенного исследования разработана и запатентована компьютерная программа прогнозирования риска отторжения у реципиентов 2 и 3 года после трансплантации сердца с использованием функциональных параметров реиннервации сердечного аллогraftа.

Использование данной программы может быть полезно для разработки индивидуального плана проведения эндомиокардиальной биопсии.

Неизвазивность и простота воспроизведения данных способов диагностики делает возможным их использование для стратификации риска острого отторжения сердечного аллографта как в трансплантационных центрах, так и амбулаторно-лечебных учреждениях регионального уровня.

Методология и методы исследования

Исследование имеет проспективный обсервационный продольный характер. Ежегодный план обследования реципиентов включал стандартные методы обследования (лабораторные, общеклинические), специфические для данной группы пациентов – эндомиокардиальную биопсию правого желудочка и коронароангиографию; методы неинвазивного исследования реиннервации сердечного трансплантата: суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца, проба сердечно-дыхательного синхронизма. Для анализа полученных результатов использовались статистические методы пакета программного обеспечения Statistica 13.3 (USA, Tibco) и StatTech 2.6.5 (ООО «Статтех», Россия). Оценка прогностической значимости функциональных параметров реиннервации сердечного трансплантата проводилась путем построения нейронных сетей.

Методологической основой исследования явились работы отечественных и зарубежных исследователей в области физиологии трансплантированного сердца и ведения пациентов после трансплантации сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов после ортотопической трансплантации сердца наблюдается положительная динамика показателей временного и частотного доменов вариабельности ритма сердца, снижение средней дневной и ночной частоты сердечных сокращений, увеличение циркадного индекса, что свидетельствуют о функциональной адаптации сердечного аллографта.
2. Наличие положительной пробы сердечно-дыхательного синхронизма, реализуемой посредством блуждающих нервов, через 1 год после трансплантации сердца является признаком функциональной адаптации сердечного аллографта у большинства реципиентов в исследуемый срок; малая ширина диапазона сердечно-дыхательного синхронизма и невысокий индекс регуляторно-адаптивного статуса отражают умеренную интенсивность данного процесса в течение 3 лет после трансплантации сердца.
3. Различия в динамике средней дневной и ночной частоты сердечных сокращений, циркадного индекса, показателей вариабельности ритма сердца у реципиентов с наличием морфологических признаков

острого отторжения трансплантата и отсутствием таковых свидетельствуют о значимости функциональных параметров донорского сердца в прогнозировании реакции отторжения аллогraftа.

4. Математическая модель прогнозирования реакции отторжения через 2 и 3 года после трансплантации на основе функциональных параметров донорского сердца может быть использована для стратификации риска острого отторжения и разработки индивидуального плана эндомикардиальных биопсий.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научного исследования внедрены в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Материалы работы используются при обучении врачей-ординаторов кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в два этапа. Ретроспективный этап включал анализ медицинской документации пациентов, госпитализированных для трансплантации сердца с целью определения исходных антропометрических показателей реципиентов перед операцией; патологии, послужившей показанием к оперативному лечению; сопутствующей патологии; эхокардиографических и гемодинамических характеристик перитрансплантационного периода, характеристик оперативного вмешательства. Дизайн проспективного этапа представлен на рис. 1. Исходно в исследование включено 70 пациентов с длительностью посттрансплантационного периода 12 месяцев. Через 24 месяца после операции исследования выполнены у 68 пациентов, так как 2 пациента умерли в срок между первой и второй точками наблюдения. К третьему году исследования объем группы составил 66 пациента ввиду гибели еще 2 пациентов после 24 месяцев исследования.

Демографические и анамнестические данные исследуемой группы пациентов, полученные на ретроспективном этапе исследования, представлены в табл. 1. Подавляющее большинство реципиентов – мужчины, средний возраст исследуемой группы $50,24 \pm 10$ лет. В структуре патологии, послужившей показанием к трансплантации сердца, превалирует дилатационная кардиомиопатия – 47,14%.



Рис. 1. Дизайн проспективной части исследования:
ОТС – ортотопическая трансплантация сердца; СДС – сердечно-дыхательный синхронизм; КАГ – коронароангиография; ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

Таблица 1

Общая характеристика исследуемой группы

Показатель		Значение, N = 70
Возраст, лет (M ± SD)		50,24 ± 10
Мужчины, n (%)		59 (84,29%)
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)		26,80 ± 2,93
Патология, послужившая показанием к трансплантации	Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	33 (47,14%)
	Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	30 (42,86%)
	Клапанная патология, n (%)	3 (4,29%)
	Миокардит, n (%)	4 (5,71%)
Сопутствующая патология	Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	8 (11,59%)
	Артериальная гипертензия n (%)	30 (42,86%)
	ХБП, n (%)	21 (30,43%)
	Инсульт в анамнезе, n (%)	5 (7,14%)

Примечание. (M ± SD) – среднее значение ± стандартное отклонение; n (%) – абсолютное число (проценты); ХБП –хроническая болезнь почек.

Медикаментозная терапия пациентов после трансплантации включала иммуносупрессоры: ингибитор кальциневрина – такролимус с целевой

концентрацией в течение первого года после операции 10–15 нг/мл, в последующие годы 5–10 нг/мл, цитостатики – микофенолата мофетил или микофеноловая кислота, метилпреднизолон, статины, гипотензивные препараты по показаниям – ингибиторы АПФ/сартаны, статины (розувастатин или аторвастатин), блокаторы протонной помпы – омепразол, пантопразол курсами., пероральные сахароснижающие препараты или инсулинотерапия – по показаниям. Дозы препаратов подбирались индивидуально.

Данные трансторакальной эхокардиографии и зондирования правых отделов сердца катетером Свана–Ганца перед выполнением операции представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Эхокардиографические и гемодинамические показатели
в предтрансплантационном периоде**

Эхокардиография	Показатель, N = 70
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм (M ± SD)	70,01 ± 8,85
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл (M ± SD)	261,62 ± 81,16
Фракция выброса, % (M ± SD)	18,15 ± 5,37
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. (M ± SD)	51,77 ± 10,33
Показатели зондирования правых отделов сердца катетером Сван–Ганца	
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст. (M ± SD)	32,47 ± 13,17
Давление заклинивания в легочной артерии, мм рт. ст. (M ± SD)	21,31 ± 9,05
Транспульмональный градиент (медиана, 25 процентиль, 75 процентиль)	9 (6;15)
Сердечный индекс (M ± SD)	2,02 ± 0,59
Легочное сосудистое сопротивление, единицы Вуда (медиана, 25 процентиль, 75 процентиль)	2,3 (1,5; 4,2)

Примечание. (M ± SD) – среднее значение ± стандартное отклонение.

Общеклиническое исследование включало: сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование коагулограммы, исследование концентрации такролимуса плазмы крови.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось в течение 24 часов аппаратом «Кардиотехника – 07» («Инкарт», г. Санкт-Петербург). Исследование выполнялось не ранее 48 часов после коронароангиографии и эн-

домиокардиальной биопсии. Анализ результатов проводился в программе KT Result 2 (Эксперт) («Инкарт», г. Санкт-Петербург). Анализировались следующие параметры: средняя дневная и ночная частота сердечных сокращений, циркадный индекс, SDNN – стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R, SDANN – стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения, aVNN – средняя длительность нормированного интервала N-N, rMSSD – среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R, VLF – очень низкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент.

Проба сердечно-дыхательного синхронизма выполнялась на установке «ВНС-Микро» («Нейрософт», Россия) с использованием компьютерной программы «Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека» (Покровский В.М. с соавт., 2009).

Коронароангиография проводилась ежегодно по стандартной методике. Ангиографические результаты интерпретировались в соответствии с классификацией ISHLT 2010 г.

Эндомиокардиальная биопсия правого желудочка выполнялась на ангиографических установках «AXIOM» («Siemens», Германия). Результаты патоморфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов оценивались согласно классификации клеточного отторжения ISHLT (2004 г.) и классификации гуморального отторжения ISHLT (2013 г.).

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ STATISTICA 13.3 (USA, Tibco) и Stat-Tech v. 2.6.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для описательной статистики количественных показателей с нормальным распределением вычислялись среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (SD), непараметрических данных – медиана (Me), межквартильный размах (25–75%). Для проверки формы распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова. При статистическом сравнении средних значений при нормальном распределении применялся тест Стьюдента, для признаков, не подчиняющихся нормальному распределению – непараметрический тест Вилкоксона. Критическим уровнем значимости принят двусторонний критерий $p < 0,05$. Связь между показателями вариабельности ритма сердца и сердечно-дыхательного синхронизма оценивалась с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Для создания математической модели прогнозирования реакции отторжения использовались нейронные сети программы STATISTICA 13.3 (USA, Tibco).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов после ортотопической трансплантации сердца

У пациентов с признаками отторжения аллографта исходно средняя дневная ЧСС составила 97 (90,5–108,5) уд./мин, средняя ночная ЧСС 85 (78–82,5) уд./мин, циркадный индекс – 113 (107,5–120)%, SDNN 63 (45–87,5) мс, SDANN 61,5 (45–84) мс, LF 8 (5–26,5) мс², rMSSD 8 (6,5–12) мс, HF 10,5 (4–18) мс². К третьему году после операции отсутствовала достоверная динамика данных показателей ($p = 0,793$, $p = 0,793$, $p = 0,433$, $p = 0,667$, $p = 0,395$, $p = 0,080$, $p = 0,170$, $p = 0,075$ соответственно). У пациентов без морфологических признаков отторжения через год после операции регистрировалась средняя дневная ЧСС 89 (83–93) уд./мин, средняя ночная ЧСС 78,5 (72–85) уд./мин, циркадный индекс – 112,5 (105–117)%, SDNN 61,5 (44–82) мс, SDANN 59,5 (39–78) мс, LF 12,5 (6–40) мс², rMSSD 8 (8–12) мс, HF 11,5 (8–19) мс². Через 3 года после операции отмечалось достоверное снижение средней дневной ($p = 0,006$), средней ночной ЧСС ($p = 0,002$), тенденция к увеличению циркадного индекса ($p = 0,066$), увеличение rMSSD более, чем в 2 раза ($p = 0,000$), положительная динамика SDANN ($p = 0,000$), существенная положительная динамика HF и LF ($p = 0,000$, $p = 0,000$).

У реципиентов с васкулопатией аллографта высокие значения ЧСС и выраженная ригидность сердечного ритма сохранялась и к третьему году после трансплантации.

Анализ случаев летального исхода также демонстрирует отсутствие значимого влияния парасимпатического и симпатического звеньев нервной системы на ритмогенез в синусовом узле.

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у реципиентов в течение 3 лет после трансплантации сердца

Положительная проба СДС зарегистрирована у 52 (74,3%) пациентов через год, у 58 (85,3%) пациентов через 2 года, и у 58 (87,9%) – через 3 года после трансплантации. У реципиентов без отторжения минимальная граница СДС снизилась с 97 (96–98) до 92 (90–93) кардиоциклов в минуту ($p = 0,000$), что связано со снижением средней дневной ЧСС. Максимальная граница СДС не имела клинически значимых изменений: 103 (101,5–105,5) через 1 год и 101 (99–102) через 3 года, ширина диапазона характеризовалась низким и ригидным значением и составляла 6 кардиоциклов/мин. Снижение длительности синхронизации на минимальной границе диапазона в течение 3 лет с 24 (21,5–26,5) до 17 сек (16,5–18) ($p = 0,000$) привело к значимой

положительной динамике индекса регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС) ($p = 0,000$), однако его уровень расценивался как удовлетворительный. Реципиенты с признаками отторжения не имели значимых отличий по основным параметрам СДС в сравнение с реципиентами без отторжения в течение 3 лет после трансплантации. Пациенты с васкулопатией аллографта также демонстрировали высокие значения минимальной и максимальной границ СДС, малую ширину диапазона и низкий ИРАС. Ни у одного из пациентов с летальным исходом не удалось ранее зарегистрировать феномен СДС.

Влияние предтрансплантационных и интраоперационных факторов на динамику частоты сердечных сокращений, показателей вариабельности ритма сердца и индекса регуляторно-адаптивного статуса

Согласно данным проведенного анализа, динамика средней дневной и средней ночной ЧСС зависели от исходного диагноза реципиентов: при наличии предшествующей дилатационной кардиомиопатии шансы уменьшения средней дневной ЧСС выше в 4,3 раза в сравнении с ишемической кардиомиопатией (95% ДИ: 1,422–12,913) ($p < 0,005$) средней ночной ЧСС – в 3,3 раза (95% ДИ: 1,093–9,663) ($p < 0,005$) (рис. 2).

Динамика циркадного индекса зависела от величины показателей центральной гемодинамики. При среднем давлении в легочной артерии менее 33 мм рт. ст. ($AUC = 0,769 \pm 0,063$, 95% ДИ: 0,629–0,881, $p < 0,001$, Ч – 76,9%, С – 73,0%) отмечалось увеличение циркадного индекса в течение 3 лет (рис. 4, 5).

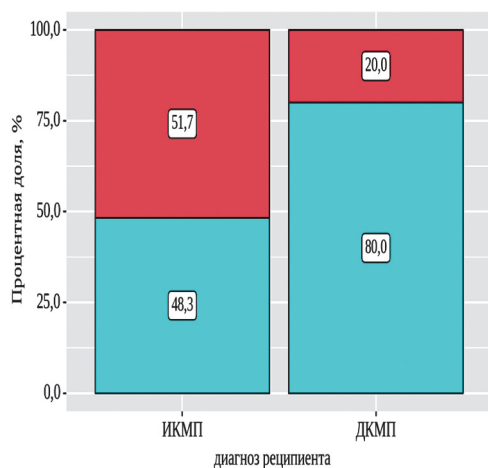


Рис. 2. Влияние исходного диагноза на динамику средней дневной ЧСС

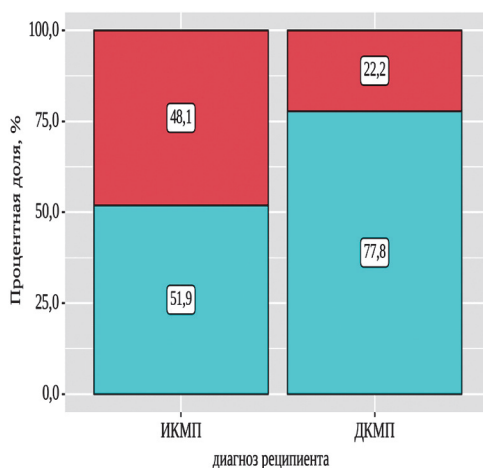


Рис. 3. Влияние исходного диагноза на динамику средней ночной ЧСС

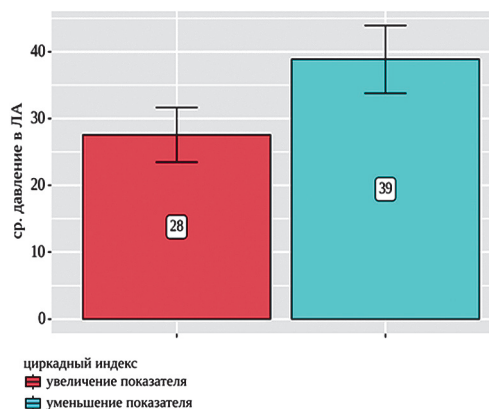


Рис. 4. Динамика циркадного индекса в зависимости от величины среднего давления в легочной артерии

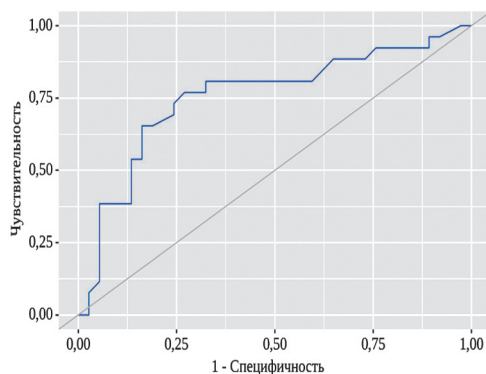


Рис. 5. Кривая ROC-анализа динамики циркадного индекса в зависимости от величины среднего давления в легочной артерии

При легочном сосудистом сопротивлении менее 2,8 единиц Вуда ($AUC = 0,755 \pm 0,064$, 95% ДИ: 0,646–0,892, $p < 0,001$, Ч – 73,1%, С – 75,7%) циркадный индекс увеличивался до нормальных значений (рис. 6, 7).

Значение транспульмонального градиента менее 11 единиц ($AUC = 0,747 \pm 0,065$; 95% ДИ: 0,620–0,874, $p < 0,001$, Ч – 73,1%, С – 73,0%) явилось предиктором положительной динамики циркадного индекса (рис. 8, 9).

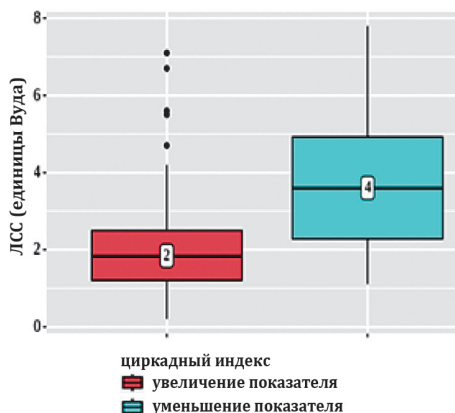


Рис. 6. Динамика циркадного индекса в зависимости от легочного сосудистого сопротивления

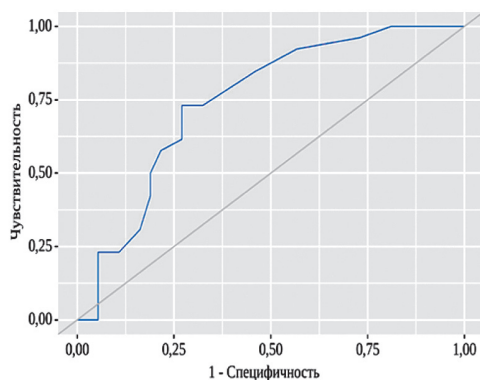


Рис. 7. Кривая ROC-анализа динамики циркадного индекса в зависимости от легочного сосудистого сопротивления

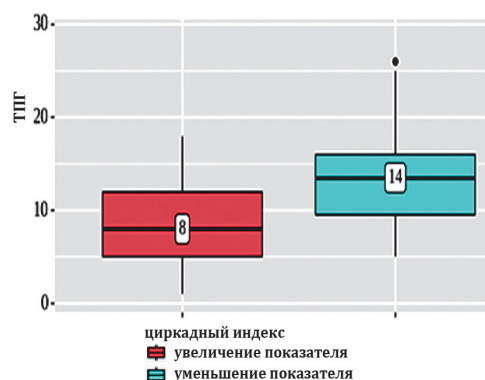


Рис. 8. Динамика циркадного индекса в зависимости от транспульмонального градиента

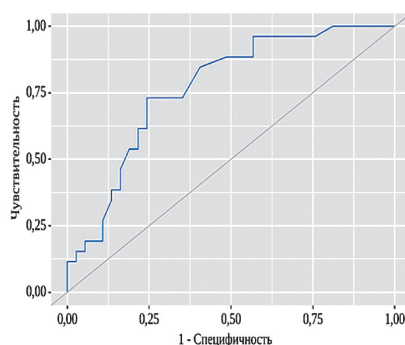


Рис. 9. Кривая ROC-анализа динамики циркадного индекса в зависимости от транспульмонального градиента

Не обнаружено влияния предтрансплантационных и интраоперационных факторов на динамику показателей, характеризующих активность парасимпатического и симпатического звеньев нервной системы по данным исследования ВРС, и параметров СДС.

Предикторная роль функциональных параметров реиннервации сердечного трансплантата в прогнозировании осложнений через 1, 2 и 3 года после трансплантации сердца

С целью оценки возможности использования функциональных параметров реиннервации сердечного трансплантата в качестве предикторов, используемых для прогнозирования осложнений, выполнялось исследование корреляционной связи Спирмена данных показателей с анализируемыми осложнениями (реакции отторжения, васкулопатия, летальный исход). Отсутствует взаимосвязь между показателями ВРС, СДС за первый год и наличием/отсутствием отторжения. Среди показателей ВРС и СДС 2 года отмечаются статистически значимые корреляционные связи между ЧСС средняя дневная 2 года ($r = 0,242$), HF 2 года ($r = -0,317$), rMSSD 2 года ($r = -0,256$), LF 2 года ($r = -0,247$), максимальной границей СДС 1 года ($r = -0,499$), длительностью СДС на минимальной границе 1 года ($r = 0,319$) с реакцией отторжения 2 года. Максимальное число корреляционных связей отмечалось с реакцией отторжения 3 года: ЧСС средняя дневная 1, 2, 3 года ($r = 0,420$, $r = 0,392$, $r = 0,574$ соответственно), SDANN 3 года ($r = -0,250$), HF 2, 3 года ($r = 0,259$, $r = 0,459$ соответственно), avNN 1, 2, 3 года ($r = -0,337$, $r = -0,386$, $r = -0,513$), rMSSD 3 года ($r = -0,583$), ЧСС средняя ночная 1, 2 и 3 года ($r = 0,282$, $r = 0,387$, $r = 0,524$ соответственно), LF 2 и 3 года ($r = -0,246$, $r = -0,443$).

У пациентов с васкулопатией аллографта регистрировались статистически значимые корреляции с SDANN 2 года ($r = 0,246$), SDNN ($r = 0,284$), циркадным индексом 2 года ($r = 0,242$), длительностью СДС на минимальной границе диапазона 2 и 3 года ($r = 0,319$; $r = 0,315$ соответственно).

При анализе связи летальных исходов с показателями ВРС и СДС выявлены статистически значимые связи ($p < 0,05$) с показателями парасимпатической, симпатической и автономной регуляции аллографта: rMSSD 2 года ($r = -0,275$), LF 2 года ($r = -0,284$), VLF ($r = -0,255$).

Математическая модель прогнозирования реакции отторжения сердечного трансплантата методом нейронных сетей

Для построения моделей в качестве предикторов использованы показатели ЧСС, ВРС и СДС, измеренные в течение 3 лет после трансплантации сердца 70 больных – за 1-й год, 2-й год, 3-й год. В соответствии с результатами корреляционного анализа выполнено построение нейросетей для прогнозирования реакции отторжения через 2 и 3 года после операции. Архитектура сетей с наилучшими прогностическими свойствами представлена на рис. 10, 11.

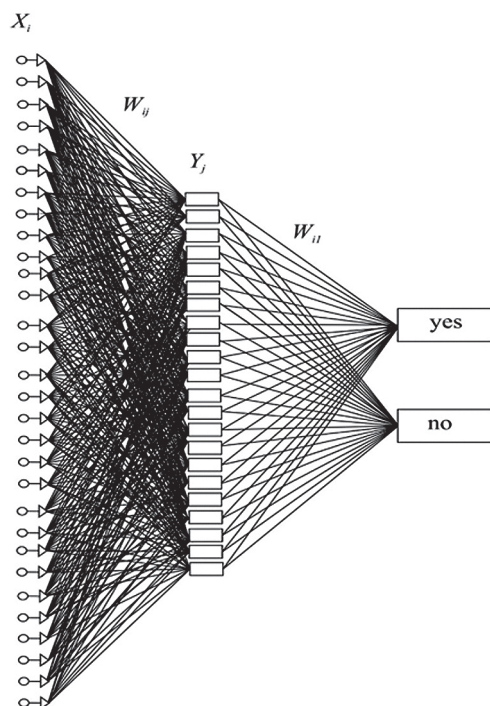


Рис. 10. Архитектура нейронной сети MLP 30-22-2

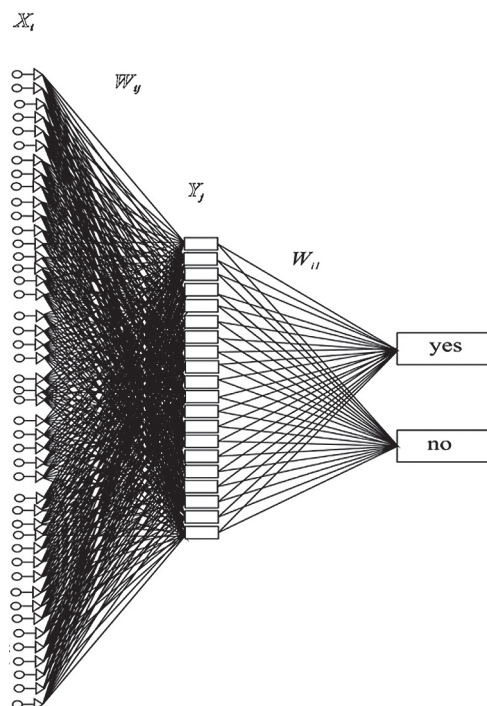


Рис. 11. Архитектура нейронной сети MLP 45-20-2

Производительность сети 2 года и 3 года на обучающей, контрольной и тестовой выборке составили соответственно 100%, 80% и 80% и 82,6%, 90% и 100%. Общая производительность сети 2 года – 94,12%, 3 года – 86,36%. По нейронным сетям MLP 30-22-2 и MLP 45-20-2 была разработана программа на языке C# (CSharp) для прогнозирования отторжения трансплантата для больных 2 и 3 года наблюдения (рис. 12).

Прогнозирование реакции отторжения сердечного трансплантата методом нейронных сетей

Показатели вариабельности ритма сердца

HR	1 год	109	HR nm	1 год	97	VLF	1 год	66	SDNN	1 год	47	SDANN	1 год	43
	2 год	102		2 год	90		2 год	246		2 год	66		2 год	62
	3 год	100		3 год	94		3 год	240		3 год	58		3 год	58

Показатели сердечно-дыхательного синхронизма

HF	1 год	4	avNN	1 год	576	LF	1 год	6	rMSSD	1 год	8	CR	1 год	112
	2 год	4		2 год	611		2 год	43		2 год	4		2 год	113
	3 год	4		3 год	600		3 год	43		3 год	4		3 год	106

Результат расчета нейронной сетью 2 года: Риск отторжения низкий

Результат расчета нейронной сетью 3 года: Риск отторжения высокий

Сброс Рассчитать для двух лет Рассчитать для трех лет

Рис. 12. Интерфейс программы прогнозирования реакции клеточного отторжения через 2 и 3 года после трансплантации сердца

Данная программа позволяет рассчитать риск реакции клеточного отторжения на основе показателей ВРС и СДС, зарегистрированных через 1 и 2 года после операции – для реципиентов 2 года и через 1, 2 и 3 года – для реципиентов 3 года и может быть рекомендована как дополнительный инструмент для разработки индивидуального графика эндомикардиальной биопсии.

Заключение

В ходе данного исследования были изучены функциональные параметры реиннервации трансплантированного сердца и возможность их использования для прогнозирования осложнений в отдаленном периоде после

операции. Исходно показатели HF, LF, VLF, SDNN, SDANN, aVNN, rMSSD по данным исследования ВРС имели крайне низкие значения, а значения средней дневной и ночной ЧСС соответствовали тахикардии, циркадный индекс был ниже нормы, что свидетельствовало о ригидности сердечного ритма у реципиентов первого года вне зависимости от наличия осложнений. Положительная динамика LF и SDANN у реципиентов без отторжения после операции ($p < 0,05$) позволила предположить о восстановлении симпатической иннервации аллографта, а положительная динамика HF и RMSSD ($p < 0,05$) – о восстановлении парасимпатической иннервации. Субнормальные значения SDNN, LF, SDANN, RMSSD, HF, VLF, aVNN по истечении 3 лет после операции свидетельствовали о частичном характере восстановления нервной регуляции аллографта.

В течение 3 лет отмечалась слабopоложительная динамика ИРАС у реципиентов без признаков отторжения, отсутствовала динамика ИРАС в группе пациентов с наличием отторжения, регистрировались низкие значения ИРАС у пациентов с васкулопатией, не регистрировался феномен СДС у реципиентов с летальным исходом. Согласно нашим предположениям, для роста ИРАС до высоких значений требуется более длительный период времени.

Предикторами нормализации ЧСС и циркадного индекса явились: исходная ДКМП, СДЛА менее 33 мм рт. ст. ($AUC = 0,769 \pm 0,063$, 95% ДИ: 0,629–0,881, $p < 0,001$, Ч – 76,9%, С – 73,0%), ЛСС менее 2,8 единиц Вуда ($AUC = 0,755 \pm 0,064$, 95% ДИ: 0,646–0,892, $p < 0,001$, Ч – 73,1%, С – 75,7%), ТПГ менее 11 единиц ($AUC = 0,747 \pm 0,065$; 95% ДИ: 0,620–0,874, $p < 0,001$, Ч – 73,1%, С – 73,0%). Не выявлено факторов, оказывающих влияние на прирост показателей симпатической и парасимпатической реиннервации.

Наличие умеренных по силе корреляций между показателями ЧСС, ВРС и СДС разных годов исследования с реакцией отторжения 2 и 3 года после операции, позволило использовать их в качестве предикторов для разработки математической модели прогнозирования реакции отторжения 2 и 3 года.

С учетом корреляционных связей между показателями ВРС, СДС и реакцией клеточного отторжения разработана и запатентована компьютерная программа прогнозирования реакции отторжения 2 и 3 года, позволяющая стратифицировать риск отторжения на основе данных ВРС, ЧСС и СДС. Данная программа рекомендована как дополнительный инструмент для разработки индивидуального графика эндомиокардиальной биопсии.

Выводы

1. У реципиентов без морфологических признаков острого отторжения трансплантата отмечается снижение средней дневной и ночной частоты сердечных сокращений, увеличение в динамике стандарт-

- ного отклонения усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения (SDANN), среднеквадратичного отклонения различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R (rMSSD), низкочастотного компонента (LF), высокочастотного компонента (HF) ($p = 0,006$, $p = 0,002$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$ соответственно), в течение 3 лет после трансплантации сердца; у реципиентов с наличием морфологических признаков отторжения не обнаружено достоверной динамики показателей частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца в течение 3 лет после трансплантации.
2. Положительная проба сердечно-дыхательного синхронизма зарегистрирована у 74,3% пациентов через год и 86,4% через 3 года после операции. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма характеризуются малой и ригидной шириной диапазона независимо от наличия острого отторжения или васкулопатии аллогraftа. У реципиентов без морфологических признаков отторжения обнаружена достоверная положительная динамика индекса регуляторно-адаптивного статуса в отличие от реципиентов с наличием отторжения ($p = 0,000$, $p = 0,406$).
 3. У пациентов с васкулопатией аллогraftа, а также у пациентов с летальным исходом зарегистрированы низкие значения стандартного отклонения усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения (SDANN), среднеквадратичного отклонения различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R (rMSSD), низкочастотного компонента (LF), высокочастотного компонента (HF) после трансплантации без тенденции к увеличению. Сердечно-дыхательный синхронизм в случае васкулопатии имел малую ширину диапазона и низкий индекс регуляторно-адаптивного статуса, у реципиентов с летальным исходом проба сердечно-дыхательного синхронизма ранее не регистрировалась.
 4. Динамика средней дневной и средней ночной частоты сердечных сокращений зависит от исходного диагноза пациента: при наличии предшествующей дилатационной кардиомиопатии шансы уменьшения средней дневной частоты сердечных сокращений выше в 4,3 раза, в сравнение с ишемической кардиомиопатией (95% ДИ: 1,422–12,913) ($p < 0,005$) средней ночной частоты сердечных сокращений – в 3,3 раза (95% ДИ: 1,093–9,663) ($p < 0,005$). Увеличение циркадного индекса позволяют прогнозировать показатели центральной гемодинамики перед операцией: среднее давление в легочной артерии менее 33 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление менее 2,8 единиц Вуда, транспульмональный градиент менее 11 единиц.
 5. Показатели вариабельности ритма сердца и сердечно-дыхательного синхронизма, зарегистрированные через 1, 2 и 3 года после транс-

плантации сердца, коррелируют с реакцией острого отторжения аллогraftа через 2 и 3 года после операции, что делает возможным их использование в качестве предикторов для математической модели прогнозирования реакции отторжения.

6. Разработанная компьютерная модель с использованием нейронных сетей позволяет стратифицировать риск отторжения на основе функциональных параметров адаптации трансплантата.

Практические рекомендации

Оценка функциональных параметров адаптации трансплантированного сердца может быть полезна в прогнозировании кризов клеточного отторжения в отдаленном послеоперационном периоде и индивидуализации алгоритма послеоперационной реабилитации.

1. Пациентам после ортотопической трансплантации сердца необходимо выполнение суточного мониторингирования ЭКГ с целью оценки вариабельности ритма сердца ежегодно после трансплантации сердца.
2. Выполнение пробы сердечно-дыхательного синхронизма с определением индекса регуляторно-адаптивного статуса в разные сроки после трансплантации позволит выявить реципиентов, имеющих регуляторно-адаптивный уровень, что может быть полезно в составлении индивидуального плана реабилитационных мероприятий;
3. Анализ суточного мониторингирования ЭКГ с исследованием вариабельности ритма сердца позволит проводить прогнозирование реакции острого отторжения у реципиентов сердца и служит дополнительным аргументом при определении необходимости проведения эндомиокардиальной биопсии.
4. Использование компьютерной программы прогнозирования риска отторжения на основе данных функциональных параметров адаптации сердечного трансплантата рекомендовано для стратификации риска острого отторжения у реципиентов 2 и 3 года после операции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах

1. Вариабельность ритма сердца в оценке реиннервации трансплантированного сердца / **М.Х. Лепшкова**, Е.Д. Космачева // Инновационная медицина Кубани. – 2016. – № 2. – С. 49–50.
2. Динамика вариабельности сердечного ритма у пациентов после ортотопической трансплантации сердца / **М.Х. Лепшкова**, Е.Д. Космачева, В.А. Порханов // Кремлевская медицина. – 2017. – № 1. – С. 84–88.

3. Ингибиторы кальциневрина и артериальная гипертензия у реципиентов внутренних органов / А.Э. Бабич, Е.Д. Космачева, **М.Х. Лепشوкова**, С.М. Мартиросян // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14. – № 3. – С. 84–86.
4. Реиннервация трансплантированного сердца / **М.Х. Лепشوкова**, Е.Д. Космачева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 87–92.
5. Фибрилляция предсердий трансплантированного сердца / **М.Х. Лепشوкова**, Е.Д. Космачева, В.А. Порханов // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 50–56.
6. Роль показателей variability сердечного ритма и индекса регуляторно-адаптивного статуса в прогнозировании криза отторжения после трансплантации сердца / **М.Х. Лепشوкова**, Е.Д. Космачева // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 4S. – С. 4698.

Материалы конференций

1. **Лепشوкова М.Х.** Реиннервация трансплантированного сердца: клинический случай / М.Х. Лепشوкова, Е.Д. Космачева // Сборник материалов Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-го Международного форума молодых кардиологов РКО». – Рязань, 2016. – С. 190.
2. **Лепشوкова М.Х.** Анализ факторов, влияющих на парасимпатическое звено реиннервации трансплантированного сердца / М.Х. Лепشوкова, Е.Д. Космачева, К.О. Барбухатти // Материалы съезда VIII всероссийского съезда трансплантологов. – М., 2016. – С. 58.
3. **Лепشوкова М.Х.** Variability ритма сердца в оценке реиннервации трансплантированного сердца / М.Х. Лепشوкова, Е.Д. Космачева // Материалы XV съезда кардиологов Юга России: аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. – Ростов н/Д, 2016. – С. 77.
4. **Лепشوкова М.Х.** Парасимпатическая реиннервация трансплантированного сердца и качество жизни пациентов после ортотопической трансплантации сердца / М.Х. Лепشوкова, Е.Д. Космачева, К.О. Барбухатти // Сборник тезисов V Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – М., 2017. – С. 176.
5. **Лепشوкова М.Х.** Случай такролимус-индуцированной артериальной гипертензии у пациента после ортотопической трансплантации сердца / М.Х. Лепشوкова, Е.Д. Космачева, Н.В. Кижватова // Сборник тезисов XIII Всероссийского форума «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». – Уфа, 2017. – С. 53.

Список сокращений

BCP	– variability сердечного ритма
ДЗЛК	– давление заклинивания легочной артерии
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия

ИКМП	– ишемическая кардиомиопатия
ИРАС	– индекс регуляторно-адаптивного статуса
КАГ	– коронароангиография
КДО ЛЖ	– конечный диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ	– конечный диастолический размер левого желудочка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление
МИБГ	– Мета-йод-бензил-гуанидин
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
СДС	– сердечно-дыхательный синхронизм
ТС	– трансплантация сердца
ТПГ	– транспульмональный градиент
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭХО-КС	– эхокардиоскопия
avNN	– среднее значение нормальных RR
VLF (ОНЧ)	– показатель мощности в диапазоне очень низких частот, характеризующий степень активности автономного контура регуляции (0,04–0,003 Гц)
rMSSD	– среднеквадратичное значение разности последовательных RR
SDNN	– стандартное среднеквадратичное отклонение
ISHLT	– международное общество по трансплантации сердца и легких
HF(ВЧ)	– показатель мощности в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц)
LF(НЧ)	– показатель мощности в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И РЕЦИПИЕНТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ: РОЛЬ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Полторак А.Е., Савочкина А.Ю.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Во второй половине XX века и до настоящего времени происходит стремительное развитие медицинских технологий, из которых можно выделить трансплантацию органов. В настоящее время в мире операции по пересадке солидных органов насчитывают десятки тысяч [Ватазин А.В., 2016].

В мире каждый год пересаживается более 120 000 солидных органов (почки, печень, сердце, легкие, поджелудочная железа и тонкий кишечник), а сепсис остается одной из преобладающих причин смерти среди реципиентов солидных органов [Abbott K.C. et al., 2001; Kalil A.C., 2007].

Состояние иммунитета у пациента после трансплантации оказывается измененным, поэтому если инфекционный процесс не диагностируется на ранней стадии, то он может быстро приобрести диссеминированный характер и привести к летальному исходу [Готье С.В., 2010]. Повышенные показатели смертности могут быть результатом сильно ослабленного иммунитета из-за невозможности отмены поддерживающей иммуносупрессии [Schachtner T., 2017].

Сепсис является одной из самых обсуждаемых проблем современной медицины. Это связано, прежде всего, с увеличением частоты его возникновения и высокой смертностью, достигающей даже в ведущих клиниках 40% при сепсисе и 80–90% при септическом шоке [Долгушин И.И. и соавт., 2019; Полторак А.Е. и соавт., 2022].

Начиная с 1991 года и до 2016 года трижды менялись представления о диагностических критериях и определении понятия «сепсис». Согласно новым дефинициям [Sepsis-3, 2016 год; Савочкина А.Ю. и

соавт., 2022], основной причиной сепсиса является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию [Куликов В.А. и соавт., 2012]. Дисрегуляторные нарушения при сепсисе могут наблюдаться, в частности, со стороны работы иммунной системы и непосредственно врожденного иммунитета.

Сегодня продолжают изучать новые биомаркеры сепсиса, связанные с изменениями в регуляции иммунной системы, а также возможность их реализации в виде мультимаркерных панелей [Faix J.D., 2013], в которых необходимо определить правильную комбинацию.

При наличии таких моделей появится возможность прогнозировать течение и исход заболевания, а также корректировать лечение пациентов с сепсисом, в том числе пациентов с сепсисом после трансплантации.

Таким образом, после трансплантации особое значение имеет своевременная диагностика сепсиса и определение прогноза его развития, что требует разработки эффективных диагностических подходов к оценке состояния врожденного иммунитета, определяющих течение и исход сепсиса у больных после трансплантации.

Цель исследования

На основе анализа изменений показателей врожденного иммунитета разработать модель прогнозирования исхода сепсиса у больных различными заболеваниями и реципиентов солидных органов.

Задачи исследования

1. Сравнить показатели врожденного иммунитета (общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек, пептидиларгинин-деиминазы 4, прокальцитонина и цитокинов) в крови здоровых лиц и больных сепсисом с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания.
2. Сравнить динамику величины иммунологических показателей крови у пациентов с благоприятным и летальным исходом сепсиса.
3. Провести корреляционный анализ между значениями иммунологических показателей крови при сепсисе и выявить значимые взаимосвязи между ними, в зависимости от исхода.
4. Разработать модель прогноза исхода сепсиса у пациентов с различными заболеваниями и реципиентов солидных органов, основанную на результатах анализа иммунологических показателей крови.

Научная новизна

Получены новые знания о динамике изменения показателей врожденного иммунитета в зависимости от исхода сепсиса. Наиболее выраженные изменения иммунологических показателей регистрируются на третьи сутки заболевания.

Впервые определены взаимосвязи между показателями врожденного иммунитета в крови при сепсисе и получены новые данные, которые расширяют понимание патогенеза сепсиса и его исходов.

На основании многофакторной логистической регрессии и дискриминантного анализа разработаны математические модели, включающие иммунологические показатели, для прогноза исхода сепсиса. Выбрана наиболее удачная модель и апробирована на пациентах после трансплантации солидных органов.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты работы вносят большой вклад в понимание роли факторов врожденного иммунитета в защите организма при сепсисе.

Получен патент RU 2715557 от 02.03.2020 г. «Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови». Метод обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек открывает возможности изучения данного показателя для диагностики не только сепсиса, но и других заболеваний, оценки тяжести течения болезней и эффективности лечения.

Использование математических моделей, на основании иммунологических показателей, позволит прогнозировать исход сепсиса, в том числе у пациентов после трансплантации солидных органов.

Методология и методы исследования

В исследовании приняли участие 20 условно здоровых лиц и 44 больных с сепсисом (20 женщин и 24 мужчины) в возрасте от 24 до 78 лет, а также 2 пациента после трансплантации трупной печени. Для выполнения поставленных задач пациенты с сепсисом были разделены на 2 группы в зависимости от исхода: в 1-ю группу ($n = 25$) включены пациенты с благоприятным исходом, во 2-ю группу ($n = 19$) – пациенты с летальным исходом. Материалом для исследования служила цельная периферическая кровь и сыворотка крови. В крови определяли общее количество лейкоцитов, нейтрофилов с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества нейтрофильных внеклеточных ловушек. Нейтрофильные внеклеточные ловушки определяли согласно методике (патент RU 2715557 от 02.03.2020 г. «Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови»). Для изучения уровней прокальци-

тонина, пептидиларгининдеиминазы 4 и цитокинов использовали метод иммуноферментного анализа, который проводили на анализаторе Personal Lab (Adaltis, Италия).

Для проведения данного исследования применялись клинические, лабораторные и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сепсис приводит к увеличению значений иммунологических показателей крови (общее количество лейкоцитов, нейтрофилов; уровни нейтрофильных внеклеточных ловушек, пептидиларгининдеиминазы 4, прокальцитонина и цитокинов). На первые сутки заболевания у больных с летальным исходом регистрируются более высокие уровни интерлейкинов (ИЛ 1 β , ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 18 и ФНО- α) по сравнению с больными с благоприятным исходом. При благоприятном исходе сепсиса изначально высокие уровни иммунологических показателей к третьим суткам становятся ниже, тогда, как при летальном исходе на третьи сутки количество нейтрофильных внеклеточных ловушек увеличивается, а остальные показатели остаются на том же уровне.
2. Летальный исход сепсиса характеризуется потерей взаимосвязей между ИЛ 10 и другими иммунологическими показателями, а также появлением корреляционной связи между ИЛ 18 и нейтрофильными внеклеточными ловушками.
3. Разработана модель прогноза исхода сепсиса на основе трех иммунологических показателей (НВЛ, ИЛ 18, PADI 4), которая имеет специфичность – 84,0%, чувствительность – 100%. Показана эффективность использования этой модели для прогноза исходов сепсиса у больных после трансплантации солидных органов.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе данного исследования, используются в текущей практике отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», а также в учебном процессе на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при проведении практических занятий и в курсе лекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач за период с 2014-го по 2019 год на базе НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России и кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России было проведено иммунологическое обследование 20 условно здоровых лиц и 44 пациентов с сепсисом, находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Челябинской областной клинической больницы, а также 2 пациентов после ортотопической трансплантации трупной печени. Диагноз выставлялся лечащим врачом либо врачом-реаниматологом в соответствии с действующей классификацией: Сепсис-2 либо Сепсис-3. Диагноз сепсиса был подтвержден микробиологическим исследованием. При бактериологическом посеве из раны и крови были выделены следующие микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii* (63%), *Klebsiella pneumoniae* (45%), *Pseudomonas aeruginosa* (34%), *Escherichia coli* (31%), *Enterococcus faecium* (31%), *Enterococcus faecalis* (29%), *Proteus mirabilis* (15%), *Candida albicans* (13%), *Staphylococcus epidermidis* (13%), *Staphylococcus aureus* (9%), *Staphylococcus haemolyticus* (9%), *Candida glabrata* (4%), *Proteus vulgaris* (4%), *Stenotrophomonas maltophilia* (4%), *Streptococcus viridans* (4%), *Enterobacter cloacae* (4%), *Staphylococcus hominis* (4%), *Citrobacter freundii* (2%), *Corynebacterium paurometabolum* (2%), *Klebsiella oxytoca* (2%), *Serratia marcescens* (2%), *Pasteurella multocida* (2%), *Staphylococcus saprophyticus* (2%). Хотелось бы отметить, что у 82% пациентов с сепсисом при бактериологическом посеве раны была выделена смешанная (Грам+ и Грам-) микрофлора, при этом высевалось 2 и более микроорганизмов. При бактериологическом посеве крови в подавляющем большинстве случаев встречалась моноинфекция.

Контрольную группу составили условно здоровые лица (n = 20).

Антибактериальная терапия проводилась согласно результатам микробиологического исследования и с учетом чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Из 44 пациентов было 24 мужчины и 20 женщин. Возраст пациентов варьировал от 19 до 78 лет, средний возраст – 54,9 года. В зависимости от исхода заболевания пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу (n = 25) включены пациенты с благоприятным исходом, во 2-ю группу (n = 19) – пациенты с летальным исходом.

Определено, что у пациентов с абдоминальным сепсисом заболевание протекает в более тяжелой форме (септический шок).

В зависимости от локализации сепсиса в исследование были включены 28 пациентов (63,3%) с абдоминальным сепсисом и 16 (36,7%) пациентов с экстраабдоминальными источниками инфекции. Установлено, что абдо-

минальный сепсис чаще заканчивается летальным исходом и протекает в более тяжелой форме.

Материалом для исследования функциональной активности нейтрофилов и уровня биологически активных веществ служили: цельная периферическая кровь и сыворотка крови.

Забор венозной крови у больных проводили в динамике: на первые и третьи сутки заболевания. У пациентов определяли общее количество лейкоцитов и нейтрофилов, уровни прокальцитонина, PADI 4, цитокинов и количество внеклеточных ловушек.

Для подсчета лейкоцитарной формулы (процентного соотношения различных видов лейкоцитов) микроскопировали сухие фиксированные и окрашенные по Романовскому – Гимзе мазки.

Прокальцитонин, PADI 4 и цитокины в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, на анализаторе Personal Lab (Adaltis, Италия) с применением соответствующих тест-систем.

Для определения внеклеточных сетей из цельной периферической крови готовили мазок на стекле (аналогично мазку для лейкоцитарной формулы в общем анализе крови). Для фиксации мазка использовали 96%-й этиловый спирт.

Фиксированный препарат окрашивали раствором азур-эозина по Романовскому в разведении 1:9, выдерживали 10–20 минут и промывали фосфатным буфером. Окрашенный препарат высушивали на воздухе.

Учет проводили с помощью светового микроскопа, используя иммерсионный объектив, масло иммерсионное для микроскопии, увеличение 40. Внеклеточная ДНК представлена тонкими фиолетово – красными нитями, занимающими пространство, в 2–3 раза превосходящее диаметр неизменного лейкоцита.

Проводили подсчет следующих морфологических групп: 1-я группа объединяет клетки с сегментированным ядром, 2-я группа включает клетки с U- или S-образным ядром, 3-я группа – это клетки с недифференцированным ядром и к 4-й группе относят свободнолежащие красно-фиолетовые волокна, представляющие собой нити ДНК. Проводили подсчет 100 структур разных групп и определяли процентное содержание каждой морфологической единицы (патент RU 2715557 от 02.03.2020 г. «Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови»).

В ходе статистического анализа полученных данных использовали методы описательной статистики, выборочных сравнений, оценки диагностической эффективности и многомерные эксплораторные методы. Для описания количественных величин в качестве меры положения рассчитывали медиану (Me), а в качестве мер разброса использовали верхнюю и нижнюю квартили (Q1...Q3). Сравнение групп пациентов по количественным показателям проводили с помощью U-критерия Манна – Уит-

ни. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции по Спирмену.

Для построения моделей прогноза риска неблагоприятного исхода использовали множественную логистическую регрессию и линейный дискриминантный анализ. Для отбора наиболее перспективных предикторов использовали технологию построения «Случайного леса» (Random forest) из деревьев классификации и регрессии, в которой оценивали важность предиктора в 2, 3, 4 и 5 сочетаниях. Отобранные предикторы использовали далее в моделях логистической регрессии. Для дискриминантного анализа исходные данные трансформировали степенным преобразованием Бокса–Кокса, а отбор показателей в модель проводили прямой пошаговой техникой. Нормальность распределения преобразованных показателей проверяли критерием Шапиро–Уилка, а равенство ковариационных матриц в группах с различным исходом – с помощью *M*-критерия Бокса. Качество полученных моделей оценивали по статистической значимости эффектов отдельных предикторов ($P \leq 0,05$) и по диагностической эффективности (чувствительность и специфичность) всей модели. Расчеты выполнены в пакетах Statistica (version 8.0; StatSoft Inc.) и MedCalc (version 13.0; Medcalc Software LTD).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ показателей врожденного иммунитета при сепсисе у пациентов с различным исходом заболевания

На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ между иммунологическими показателями: общее количество лейкоцитов, нейтрофилов; уровни нейтрофильных внеклеточных ловушек, пептидиларгинин-деиминазы 4, прокальцитонина и цитокинов в периферической у больных с сепсисом в зависимости от исхода на 1-е и 3-е сутки. Результаты исследований представлены в табл. 1–4.

Установлено, что у пациентов с сепсисом независимо от исхода и времени исследования все изучаемые показатели статистически значимо выше при сравнении с аналогичными показателями условно здоровых лиц. При благоприятном исходе сепсиса к 3-м суткам заболевания такие показатели как ИЛ 1 β , ИЛ 6, ИЛ 10, ИЛ 18, ФНО- α , PADI 4, прокальцитонин снижаются. При летальном исходе сепсиса из всех изучаемых показателей достоверно значимым является увеличение НВЛ на 3-и сутки при сравнении с 1-ми сутками заболевания. Остальные иммунологические показатели в группе больных с летальным исходом статистически значимо не менялись и оставались на уровне аналогичных иммунологических показателей на первые сутки заболевания.

Таблица 1

**Показатели врожденного иммунитета условно здоровых лиц
и пациентов с сепсисом в зависимости от исхода на 1-е сутки,
Me (LQ; UQ)**

Показатель	Контрольная группа n = 20	Пациенты с благоприят- ным исходом сепсиса (n = 25)	Пациенты с летальным исходом сеп- сиса (n = 19)	p
Общее коли- чество лейко- цитов, $\times 10^9/\text{л}$	4,95 (4,45; 5,67)	11,8 (7,78; 14,9)	13,4 (9,70; 19,0)	$p^{K-1,2} < 0,001$
Нейтрофилы, %	59,0 (51,0; 64,3)	82,5 (77,0; 87,3)	86,0 (77,0; 90,0)	$p^{K-1,2} < 0,001$
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2,99 (2,36; 3,43)	8,93 (6,14; 12,6)	11,8 (8,10; 14,3)	$p^{K-1,2} < 0,001$
НВЛ, %	1,50 (0,25; 2,00)	21,0 (10,5; 30,5)	18,0 (13,0; 25,0)	$p^{K-1,2} < 0,001$
PADI 4, пг/мл	0,97 (0,50; 1,20)	34,6 (26,8; 53,4)	35,7 (28,5; 39,0)	$p^{K-1,2} < 0,001$
ПКТ, пг/мл	0,020 (0,008; 0,042)	599 (336; 1550)	1330 (594; 3960)	$p^{K-1,2} < 0,001$
ИЛ 1 β , пг/мл	1,53 (1,40; 1,80)	2,50 (1,90; 3,70)	3,60 (2,60; 6,70)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,009$
ИЛ 6, пг/мл	21,7 (19,9; 23,9)	77,3 (32,5; 175)	256 (129; 398)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,002$
ИЛ 8, пг/мл	16,8 (15,6; 18,1)	61,8 (34,7; 89,5)	133 (80,3; 255)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} < 0,001$
ИЛ 10, пг/мл	8,44 (7,90; 9,20)	20,5 (10,3; 43,4)	33,75 (18,0; 76,4)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,014$
ИЛ 18, пг/мл	271 (265; 283)	607 (452; 929)	980 (856; 1170)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,001$
ФНО- α , пг/мл	2,23 (2,10; 3,00)	6,91 (3,80; 13,2)	9,92 (6,43; 18,5)	$p^{K-1,2} < 0,001$

Примечание. $p^{K-1,2}$ – достоверность различий показателей больных с сепсисом и контрольной группы; p^{1-2} – достоверность различий показателей у больных с сепсисом в зависимости от исхода.

Таблица 2

**Показатели врожденного иммунитета условно здоровых лиц
и пациентов с сепсисом в зависимости от исхода на 3-и сутки,
Me (LQ; UQ)**

Показатель	Контрольная группа n = 20	Пациенты с благоприятным исходом сепсиса (n = 25)	Пациенты с летальным исходом сепсиса (n = 19)	p
	К	1	2	
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	4,95 (4,45; 5,67)	9,25 (7,10; 13,2)	13,1 (10,3; 17,1)	$p^{K-1,2} < 0,001$
Нейтрофилы, %	59,0 (51,0; 64,3)	82,5 (77,0; 87,3)	85,0 (80,5; 90,5)	$p^{K-1,2} < 0,001$
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2,99 (2,36; 3,43)	7,55 (5,37; 10,6)	10,7 (8,16; 14,7)	$p^{K-1,2} < 0,001$
НВЛ, %	1,50 (0,25; 2,00)	10,0 (8,0; 23,0)	37,0 (24,0; 51,0)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} < 0,001$
PADI 4, пг/мл	0,97 (0,50; 1,20)	28,0 (25,0; 36,1)	34,6 (28,8; 51,8)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,022$
ПКТ, пг/мл	0,020 (0,008; 0,042)	368 (226; 423)	785 (354; 2960)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,044$
ИЛ 1 β , пг/мл	1,53 (1,40; 1,80)	1,90 (1,00; 2,70)	2,70 (2,20; 4,90)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,001$
ИЛ 6, пг/мл	21,7 (19,9; 23,9)	58,7 (32,7; 90,9)	206 (78; 328)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,001$
ИЛ 8, пг/мл	16,8 (15,6; 18,1)	50,7 (21,8; 89,1)	136 (76; 217)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} < 0,001$
ИЛ 10, пг/мл	8,44 (7,90; 9,20)	14,6 (8,59; 26,4)	32,3 (16,7; 92,8)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,002$
ИЛ 18, пг/мл	271 (265; 283)	598 (387; 819)	991 (953; 1280)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} < 0,001$
ФНО- α , пг/мл	2,23 (2,10; 3,00)	3,61 (1,35; 6,55)	6,43 (4,42; 17,5)	$p^{K-1,2} < 0,001$ $p^{1-2} = 0,003$

Примечание. $p^{K-1,2}$ – достоверность различий показателей больных с сепсисом и контрольной группы; p^{1-2} – достоверность различий показателей у больных с сепсисом в зависимости от исхода.

Таблица 3

**Сравнительный анализ показателей врожденного иммунитета
при сепсисе у пациентов с благоприятным исходом
в динамике заболевания, Ме (LQ; UQ)**

Показатель	Сутки заболевания	Пациенты с благоприятным исходом сепсиса (n = 25)	p
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	1	11,8 (7,78; 14,9)	0,322
	3	9,25 (7,10; 13,2)	
Нейтрофилы, %	1	82,5 (77,0; 87,3)	0,914
	3	83,0 (77,0; 87,3)	
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1	8,93 (6,14; 12,6)	0,698
	3	7,55 (5,37; 10,6)	
НВЛ, %	1	21,0 (10,5; 30,5)	0,346
	3	10,0 (8,0; 23,0)	
РАDI 4, пг/мл	1	34,6 (26,8; 53,4)	<0,01
	3	28,0* (25,0; 36,1)	
ИЛ 1 β , пг/мл	1	2,5 (1,9; 3,7)	0,015
	3	1,9* (1,0; 2,7)	
ИЛ 6, пг/мл	1	77,3 (32,5; 175)	0,03
	3	58,7* (32,7; 90,9)	
ИЛ 8, пг/мл	1	61,8 (34,7; 89,5)	0,587
	3	50,7 (21,8; 89,1)	
ИЛ 10, пг/мл	1	20,5 (10,3; 43,4)	0,028
	3	14,6* (8,59; 26,4)	
ИЛ 18, пг/мл	1	607 (452; 929)	0,032
	3	598* (387; 819)	
ФНО- α , пг/мл	1	6,91 (3,80; 13,2)	0,007
	3	3,61* (1,35; 6,55)	
ПКТ, пг/мл	1	599 (336; 1550)	0,003
	3	368* (226; 423)	

Примечание. * – статистически значимые отличия показателей в динамике у пациентов с сепсисом при благоприятном исходе.

При проведение сравнительного анализа между иммунологическими показателями крови у больных с сепсисом в зависимости от исхода установлено, что уровни ИЛ 1 β , ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 18, ФНО- α были статистически значимо выше у больных с неблагоприятным исходом сепсиса. На 3-и сутки у пациентов с благоприятным исходом сепсиса происходит достоверное снижение почти всех анализируемых показателей, и НВЛ,

Таблица 4

**Сравнительный анализ показателей врожденного иммунитета
при сепсисе у пациентов с летальным исходом
на 1-е и 3-и/последние сутки заболевания, Me (LQ; UQ)**

Показатель	Сутки заболевания	Пациенты с летальным исходом сепсиса (n = 19)	p
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	1	13,4 (9,7; 19,0)	0,76
	3/посл.	13,1 (10,3; 17,1)	
Нейтрофилы, %	1	86,0 (77,0; 90,0)	0,82
	3/посл.	85,0 (80,5; 90,5)	
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1	11,8 (8,10; 14,3)	0,69
	3/посл.	10,7 (8,16; 14,7)	
НВЛ, %	1	18,0 (13,0; 25,0)	0,024
	3/посл.	37,0* (24,0; 51,0)	
РАDI 4, пг/мл	1	35,7 (28,5; 39,0)	0,52
	3/посл.	34,6 (28,8; 51,8)	
ИЛ 1 β , пг/мл	1	3,6 (2,6; 6,7)	0,981
	3/посл.	2,7 (2,2; 4,9)	
ИЛ 6, пг/мл	1	256 (129; 398)	0,277
	3/посл.	206 (78; 328)	
ИЛ 8, пг/мл	1	133 (80,3; 255)	0,809
	3/посл.	136 (76; 217)	
ИЛ 10, пг/мл	1	33,8 (18,0; 76,4)	0,872
	3/посл.	32,3 (16,7; 92,8)	
ИЛ 18, пг/мл	1	980 (856; 1170)	0,26
	3/посл.	991 (953; 1280)	
ФНО- α , пг/мл	1	9,92 (6,43; 18,5)	0,314
	3/посл.	6,43 (4,42; 17,5)	
ПКТ, пг/мл	1	1330 (594; 3960)	0,123
	3/посл.	785 (355; 2960)	

Примечание. * – статистически значимые отличия показателей в динамике у пациентов с сепсисом при летальном исходе.

РАDI 4, ПКТ, ИЛ 1 β , ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 18, ФНО- α оказываются статистически значимо меньше, чем у больных в группе с летальным исходом. Полученные данные свидетельствуют о том, что факторы врожденного иммунитета имеют важное значение при сепсисе и влияют на исход заболевания.

Анализ взаимосвязей между показателями врожденного иммунитета у пациентов с сепсисом

Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 5–8. Анализ взаимосвязей показал, что сепсис, закончившийся благоприятно, характеризуется наличием большего количества взаимосвязей. При этом количество сильных, статистически значимых корреляционных связей увеличивается по мере развития заболевания. На третьи сутки заболевания при благоприятном исходе сепсиса регистрируются взаимосвязи, которые отсутствуют при летальном исходе. Также при летальном исходе сепсиса появляются новые корреляционные зависимости, которые не свойственны при благоприятном исходе.

Таблица 5

Взаимосвязи между показателями врожденного иммунитета при сепсисе у пациентов с благоприятным исходом на 1-е сутки заболевания

Пациенты с благоприятным исходом (n = 25)		
Показатели	Коэффициент корреляции (ρ)	p
Лейкоциты – ИЛ 1	–0,392	0,053
ИЛ 1 – ИЛ 6	0,482	0,015
ФНО-α – ИЛ 18	0,428	0,033
Лейкоциты – ИЛ 10	0,421	0,036
ФНО-α – ИЛ 10	0,584	0,009
НВЛ – PADI 4	0,401	0,047
Лейкоциты – НВЛ	0,599	0,002

Таблица 6

Взаимосвязи между показателями врожденного иммунитета при сепсисе у пациентов с летальным исходом на 1-е сутки заболевания

Пациенты с летальным исходом (n = 19)		
Показатель	Коэффициент корреляции (ρ)	p
ИЛ 1 – ИЛ 18	–0,531	0,019
ИЛ 6 – ИЛ 10	0,379	0,062
ИЛ 6 – PADI 4	0,457	0,049
ФНО-α – ИЛ 18	0,419	0,074
НВЛ – ФНО-α	0,536	0,018
Лейкоциты – НВЛ	0,514	0,024

Таблица 7

**Взаимосвязи между показателями врожденного иммунитета
при сепсисе у пациентов с благоприятным исходом
на 3-и сутки заболевания**

Пациенты с благоприятным исходом (n = 25)		
Показатель	Коэффициент корреляции (ρ)	p
ИЛ 1 – ИЛ 6	0,511	0,009
ИЛ 6 – ИЛ 8	0,436	0,029
ИЛ 6 – ИЛ 18	0,412	0,041
ИЛ 8 – ИЛ 10	0,759	<0,001
НВЛ – лейкоциты	0,589	0,002
ИЛ 1 – ИЛ 8	0,56	0,004
ИЛ 6 – ИЛ 10	0,66	<0,001
ФНО-α – ИЛ 18	0,464	0,022

Таблица 8

**Взаимосвязи между показателями врожденного иммунитета
при сепсисе у пациентов с летальным исходом
на 3-и сутки заболевания**

Пациенты с летальным исходом (n = 19)		
Показатель	Коэффициент корреляции (ρ)	p
ИЛ 1 – ИЛ 6	0,649	0,003
ИЛ 6 – ИЛ 8	0,523	0,022
ИЛ 6 – ИЛ 18	0,456	0,05
НВЛ – лейкоциты	0,63	0,004
ИЛ 8 – ИЛ 18	0,486	0,035
ИЛ 8 – ПКТ	0,81	0,015
НВЛ – ИЛ 18	–0,611	0,005

Хотелось бы выделить корреляционные зависимости между ИЛ 10 и другими иммунологическими показателями. При благоприятном исходе сепсиса на 1-е сутки заболевания ИЛ 10 коррелировал с количеством лейкоцитов и ФНО-α, а на 3-и сутки заболевания ИЛ 10 коррелировал с ИЛ 8 и ИЛ 6. При летальном исходе с ИЛ 10 статистически значимых взаимосвязей обнаружено не было.

ИЛ 10 является цитокином с противовоспалительными свойствами и играет центральную роль в развитии инфекции, ограничивая иммунный ответ на патогены и тем самым предотвращая повреждение хозяина [Rosales C., 2018]. Врожденные иммунные реакции должны жестко регулироваться, чтобы избе-

жать гиперактивации и последующего воспалительного повреждения тканей хозяина при одновременном устранении вторгающихся патогенов. ИЛ 10 является важнейшим супрессором воспалительных изменений, а его продукция координирует врожденные иммунные реакции [Liao T.L. et al., 2021].

Во время инфекций отсутствие ИЛ 10 может сопровождаться иммунопатологическим повреждением тканей, которое наносит ущерб хозяину. Избыточное количество ИЛ 10 всегда приводит к инфекционным заболеваниям, вызванным меньшим выведением патогенов. Таким образом, точная регуляция врожденной экспрессии ИЛ 10 имеет первостепенное значение для гомеостаза хозяина и реакции на воспалительные сигналы.

Возможно, в связи с этим, потеря взаимосвязи ИЛ 10 с другими иммунологическими показателями крови при сепсисе отражает нарушение координации врожденных иммунологических реакций и, возможно, приводит к летальному исходу.

Хотелось бы отметить появление корреляционной связи между НВЛ и ИЛ 18 у больных в группе сепсиса с летальным исходом, которая не регистрируется в группе с благоприятным исходом. ИЛ 18 является одним из важных цитокинов, который играет большую роль в воспалении. Данные литературы свидетельствуют о том, что ИЛ 18 индуцирует образование НВЛ путем усиления притока кальция к нейтрофилам. Увеличенный приток кальция способствует активации активных форм кислорода с высвобождением внеклеточной нейтрофильной ДНК. Кроме того, ИЛ 18 индуцирует выработку цитруллинированных гистонов в нейтрофилах, что является необходимым условием формирования НВЛ [Lerman Y.V. et al., 2015].

Рисунок взаимосвязей между показателями врожденного иммунитета весьма сложен, а также зависит от большого количества разнонаправленных воздействий, и описать всю сеть корреляционных взаимодействий не представляется возможным [Лебедев К.А. и соавт., 2003].

Выявленные взаимосвязи свидетельствуют об изменении функционирования иммунной системы при сепсисе и требуют более глубокого изучения.

Применение иммунологических показателей для прогноза у больных сепсисом

Данные литературы, основанные на многочисленных исследованиях, свидетельствуют о том, что, вероятнее всего, ни один биомаркер не способен адекватно отражать быстро меняющийся характер состояния септического пациента, даже если его часто контролировать.

На предыдущих этапах нашего исследования был проведен анализ по отдельным показателям: ПКТ, PADI 4, внеклеточных ловушек и цитокинов в крови у больных сепсисом. По изучаемым показателям были выявлены статистически значимые различия, что дало возможность рассматривать их в качестве кандидатов для включения в модель для диагностики.

Так как показателей оказалось большое количество, то на первом этапе мы отобрали наиболее информативные показатели на основе техники построения «Случайного леса» (Random Forest) из деревьев классификации и регрессии [Полторах А.Е. и соавт., 2022].

Случайный лес – это алгоритм машинного обучения, придуманный еще в прошлом веке. Данный метод создает деревья решений для случайно выбранных блоков данных, получает прогноз от каждого дерева и выбирает наилучшее решение.

Для построения деревьев классификации и их случайного леса были использованы следующие количественные показатели: ИЛ 1В, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 18, ФНО-α, РADI 4, НВЛ, ПКТ в периферической крови у больных с сепсисом на 1-е и 3-и сутки (для летального исхода – сутки, предшествующие смерти).

На рис. 1 представлена диаграмма важности предикторов, построенная по результатам реализации алгоритма «Случайного леса» для разного числа входящих в модель предикторов: от 2 до 5. Чем выше важность предиктора, тем чаще данный показатель стоял в основе ветвлений дерева классификации и регрессии для диагностики исхода.

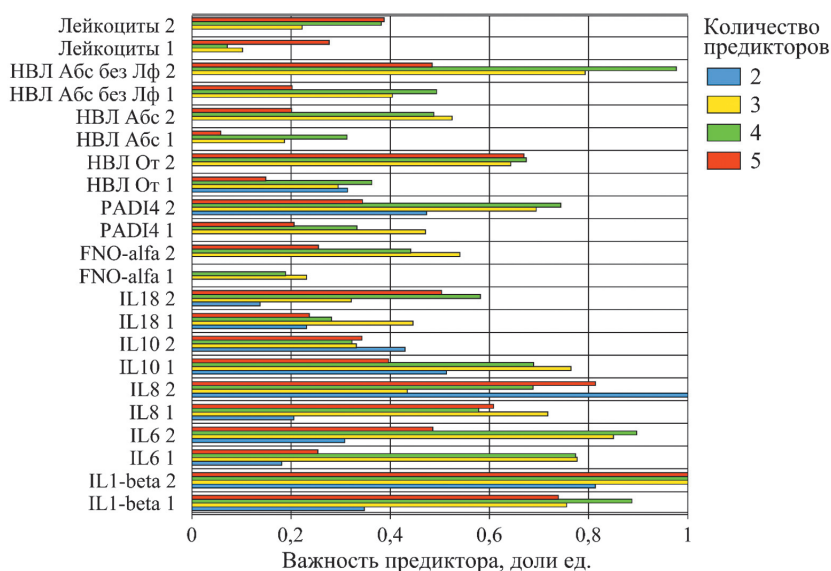


Рис. 1. Выявление наиболее информативных показателей исхода у пациентов с сепсисом методом «Случайного леса».

Индекс 1 – первые сутки, индекс 2 – 3-и сутки (для летального исхода – сутки, предшествующие смерти): НВЛ Абс без Лф – абсолютное количество нейтрофильных внеклеточных ловушек в периферической крови при пересчете на количество гранулоцитов от общего количества лейкоцитов

На основании проведенного анализа показано, что для всех показателей прогностическая ценность была выше на 3-и сутки. Наиболее эффективные модели были получены, когда использовали 3 показателя.

На втором этапе с использованием наиболее информативных показателей были построены несколько моделей множественной логистической регрессии. Модель, разработанная на основании множественной логистической регрессии, в которую вошли НВЛ, PADI 4, ИЛ 6 позволила верно классифицировать исходы у 86,4% пациентов и представлена в табл. 9.

Таблица 9

Параметры и характеристика модели 2 логистической регрессии для прогноза неблагоприятного исхода (n = 44)

Показатели	Коэффициент регрессии ± стандартная ошибка	Отношение шансов [95% ДИ]	Оценка значимости Р
НВЛ 3/последние сутки	0,12453 ± 0,050903	1,13 [1,03; 1,25]	0,014
PADI 4 3/последние сутки	0,059557 ± 0,032544	1,06 [1,00; 1,13]	0,067
ИЛ 6 3/последние сутки	0,013257 ± 0,0063731	1,01 [1,00; 1,03]	0,038
Константа	–6,9761	–	–
Модель полностью: $\chi^2_{ML} = 34,23$; df = 3; P < 0,0001. Чувствительность: 88,0% [71,3; 96,5], Специфичность: 84,2% [63,6; 95,3]. Диагностическая эффективность: 86,1%. Доля, верно, классифицированных: 86,4% [74,0; 94,1]. Площадь под ROC-кривой: 0,941 [0,826; 0,990].			

Дискриминантный анализ также позволил разработать модель прогноза. Предварительная проверка гистограмм распределения наших показателей показала, что они в большинстве случаев были с выраженной положительной асимметрией и существенно отличались от симметричного нормального распределения. Поскольку классический дискриминантный анализ является параметрической техникой, на первом этапе мы трансформировали наши исходные показатели с помощью преобразования Бокса – Кокса (Box–Cox transformation) [Полторак А.Е. и соавт., 2022]. Таким образом были преобразованы все исследуемые иммунологические показатели, и полученные значения использованы далее в дискриминантном анализе. При этом, поскольку число показателей было велико относительно объема выборки, использовали прямую пошаговую технику автоматического отбора показателей, результаты которой корректировали далее самосто-

ательно. В итоге были получены следующие статистически значимые предикторы на третьи сутки заболевания для прогноза неблагоприятного исхода: ИЛ 18, НВЛ, PADI 4. Данная модель обладала 100%-ной чувствительностью: все пациенты с неблагоприятным исходом были верно классифицированы (табл. 10). Специфичность была ниже: 4 пациента из 25 были неверно отнесены к группе высокого риска.

Таблица 10

**Результаты дискриминантного анализа
для выделения пациентов группы риска по исходу**

Член модели: показатель	Коэффициент а	F-критерий (df = 1/40)	Оценка значимости Р
X ₁ : ИЛ 18 3/посл. сутки	–0,61	20,28	0,0001
X ₂ : PADI 4 3/посл. сутки	–534,9	6,98	0,0117
X ₃ : НВЛ 3/посл. сутки	–0,84	11,37	0,0017
Константа	396,84		
Модель полностью: $F_{(3/40)} = 20,27$; $P < 0,0001$. Чувствительность: 100% (95% ДИ от 87,8 до 100,0). Специфичность: 84,0% (95% ДИ от 66,3 до 94,3). Диагностическая эффективность: 92,0%. Доля, верно, классифицированных: 90,9%.			

При сравнении двух моделей видно, что их специфичность очень близка, но чувствительность у модели, разработанной на основании дискриминантного анализа, составила 100% и была лучше, чем чувствительность модели, разработанной на основании логистической регрессии – 88,0%. Таким образом, используя статистические параметры, можно утверждать, что модель, разработанная на основе дискриминантного анализа, лучше, чем модель, разработанная на основе логистической регрессии.

Далее модель, разработанная на основании дискриминантного анализа, была апробирована на больных после трансплантации.

Было проанализировано 2 клинических случая с сепсисом после трансплантации трупной печени. У больных были определены уровни НВЛ, PADI 4, ИЛ 18 на 3-и сутки сепсиса, прогнозирован исход заболевания с использованием модели, разработанной на основании дискриминантного анализа. В обоих случаях был получен неблагоприятный прогноз исхода сепсиса, который подтвердился у данных больных.

Выводы

1. Среднее значение показателей врожденного иммунитета – общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, внеклеточных ловушек, уровня пептидиларгинин-деиминазы 4, прокальцитонина, ИЛ 1 β , ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 18, ФНО- α , – у пациентов с сепсисом в 1-е сутки достоверно выше, чем у здоровых лиц; у больных с летальным исходом величина иммунологических показателей достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным исходом сепсиса.
2. Динамика значений иммунологических показателей крови различается у пациентов с различным исходом сепсиса: при благоприятном исходе количество нейтрофильных внеклеточных ловушек, уровни пептидиларгинин-деиминазы 4, прокальцитонина и ИЛ 10 достоверно снижаются от первых к третьим суткам, тогда как при летальном исходе регистрируется увеличение количества нейтрофильных внеклеточных ловушек.
3. Корреляционный анализ выявил дисбаланс взаимосвязей между иммунологическими показателями крови в зависимости от исхода сепсиса. При летальном исходе сепсиса регистрируется отсутствие взаимосвязи между уровнем ИЛ 10 и другими иммунологическими показателями и наличие корреляционной связи между количеством внеклеточных ловушек и уровнем ИЛ 18.
4. Модель, основанная на анализе иммунологических показателей – количества нейтрофильных внеклеточных ловушек, концентрации ИЛ 18 и пептидиларгинин-деиминазы 4 в крови, – позволяет прогнозировать исход сепсиса у пациентов с различными заболеваниями и реципиентов солидных органов со специфичностью 84,0%, чувствительностью 100%.

Практические рекомендации

Предложенная диагностическая модель, разработанная на основании дискриминантного анализа и с применением иммунологических показателей (ИЛ 18, PADI 4, НВЛ), рекомендована для практического применения, так как позволяет эффективно прогнозировать исход заболевания у больных сепсисом, в том числе у больных сепсисом после трансплантации солидных органов. Это дает возможность своевременно выявлять больных с риском неблагоприятного исхода и корректировать их лечение.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Долгушин И.И. Динамика изменений показателей функциональной активности нейтрофилов у больных с сепсисом с неблагоприятным исходом /

- И.И. Долгушин, Л.Р. Торопова, А.Ю. Савочкина, О.С. Абрамовских, Е.А. Четвернина, **А.Е. Полторак** // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11 (20). – № 2. – С. 295–296.
2. Савочкина А.Ю. Сравнительный анализ показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных тяжелым сепсисом в зависимости от исхода / А.Ю. Савочкина, Л.Р. Пыхова, О.С. Абрамовских, **А.Е. Полторак**, Е.А. Четвернина // Российский иммунологический журнал. – 2018. – Т. 12 (21). – № 3. – С. 407–411.
 3. Долгушин И.И. Сравнительный анализ показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных тяжелым сепсисом и септическим шоком / И.И. Долгушин, А.Ю. Савочкина, Л.Р. Пыхова, О.С. Абрамовских, Е.А. Четвернина, **А.Е. Полторак** // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22). – № 2. – С. 236–238.
 4. Савочкина А.Ю. Исходы сепсиса, новый взгляд на старые проблемы / Савочкина А.Ю., Пыхова Л.Р., Абрамовских О.С., Четвернина Е.А., **Полторак А.Е.** // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 641–646.
 5. Полторак А.Е. Использование иммунологических показателей для создания модели прогноза исхода сепсиса на основе множественной логистической регрессии и дискриминантного анализа / **Полторак А.Е.**, Савочкина А.Ю. // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. – С. 129. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31668>.
 6. Савочкина А.Ю. Анализ взаимосвязей между показателями врожденного иммунитета при сепсисе в зависимости от исхода / Савочкина А.Ю., **Полторак А.Е.**, Никушкина К.В., Зотова М.А. // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 2. – С. 267–270.

Патент на изобретение

1. Способ обнаружения внеклеточной ДНК в цельной периферической крови. Пат. №2715557 Российская Федерация. – №2019119629: заявл. 24.06.2019; опубл. 02.03.2020. Савочкина А.Ю., Пыхова Л.Р., Абрамовских О.С., Четвернина Е.А., **Полторак А.Е.**

Список сокращений

НВЛ (NET)	– нейтрофильная внеклеточная ловушка (Neutrophil Extracellular Traps, NETs)
ФНО- α	– фактор некроза опухоли альфа
ИЛ	– интерлейкин
ПКТ	– прокальцитонин
RADI 4	– пептидиларгинин-деиминаза 4

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ УДАЛЕНИЯ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩЕГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Щеглов Н.Е., Трушкин Р.Н.

В течение последних десятилетий трансплантация почки остается «золотым стандартом» лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [Gill J.S., 2002]. Значительный прогресс в иммуносупрессивной терапии привел к увеличению выживаемости почечного трансплантата в раннем и отдаленном периодах [Takase H.M., 2018]. Несмотря на это, значительная потеря функции трансплантата почки сохраняется в долгосрочной перспективе у некоторых категорий пациентов [Davis S., 2022].

Почечный трансплантат с утраченной функцией может вызывать активацию выработки донор-специфических антител при снижении иммуносупрессивной терапии. В то же время продолжение иммуносупрессивной терапии повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, вероятность развития злокачественных новообразований и инфекционных осложнений [Jassal S.V., 2002; Pham P.T., 2011].

Рецидив почечной недостаточности у реципиентов может потребовать хирургического лечения и удаления трансплантата. Это обуславливает значительные риски и создает угрозу жизни в послеоперационном периоде [Kabani R., 2014].

В качестве альтернативы открытым методикам удаления почечного трансплантата в практику внедрены лапароскопические вмешательства. Их преимущества заключаются в возможности более полного удаления аллогенных тканей, снижении травматичности операций, уменьшении частоты и тяжести послеоперационных осложнений, а также уменьшении срока пребывания пациентов в стационаре [Трушкин Р.Н., 2016].

Отсутствие четких рекомендаций по выбору оперативного метода удаления почечного трансплантата подтверждает актуальность данного вопроса, необходимость анализа результатов, определения показаний к тому или иному виду доступа и оптимизации хирургических методов.

Цель исследования

Улучшение качества хирургического лечения больных с нефункционирующим почечным трансплантатом путем разработки и усовершенствования методов лапароскопической трансплантатэктомии.

Задачи исследования

1. У пациентов с утраченной функцией трансплантата почки провести сравнительный анализ интра- и послеоперационных показателей трансплантатэктомии, выполненной открытым и лапароскопическим доступом.
2. Провести сравнительный анализ интраоперационного и раннего послеоперационного периода тотальной и субкапсулярной методики лапароскопической трансплантатэктомии у пациентов после утраты функции трансплантата почки.
3. Определить технические особенности, разработать и внедрить методики субкапсулярной трансплантатэктомии с использованием лапароскопических технологий.
4. Определить показания к субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии у больных с нефункционирующим почечным трансплантатом.
5. Разработать оптимальную тактику и алгоритм оказания хирургической помощи у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом.

Научная новизна

Впервые систематизированы опыт и результаты хирургических методов лечения у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом.

Разработана и внедрена в хирургическую практику новая хирургическая методика – субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия, позволяющая уменьшить травматичность оперативного пособия, уменьшить частоту и тяжесть интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Доказана эффективность субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии в сравнении с тотальной лапароскопической трансплантатэктомией у пациентов после утраты функции трансплантата почки на основании сравнительного анализа интра- и послеоперационных клинических результатов.

Разработаны оптимальная тактика и алгоритм хирургического лечения пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом.

Теоретическая и практическая значимость

Проведена модернизация существующих лапароскопических методов удаления нефункционирующего трансплантата почки, позволившая достоверно улучшить клинические результаты трансплантатэктомии.

Результаты, полученные в ходе сравнительного исследования данных клинического течения интра- и послеоперационного периодов, являются основой для определения показаний и выработке оптимальных подходов при проведении лапароскопической трансплантатэктомии.

Изложены условия, обеспечивающие выполнение лапароскопической трансплантатэктомии субкапсулярным методом.

Раскрыты причинно-следственные связи между методикой трансплантатэктомии и объемом кровопотери, продолжительностью операций, количеством послеоперационных осложнений.

Применение субкапсулярной методики лапароскопической трансплантатэктомии при удалении почечного трансплантата позволяет уменьшить время операции и ее травматичность, предупредить возможные осложнения, сократить послеоперационное нахождение пациента в стационаре, обеспечивает более быстрое восстановление пациентов после операции, а также создает предпосылки для последующего выполнения ретрансплантации почки.

Методология и методы исследования

В исследовании выполнен анализ результатов оперативного лечения 94 больных с нефункционирующим трансплантатом почки, в период с 2013-го по 2022 год. Оперативные вмешательства 12 больным были выполнены с применением субкапсулярного метода лапароскопической трансплантатэктомии. Работа основана на статистическом анализе клинических данных, результатов оперативного вмешательства, лабораторных и инструментальных исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия позволяет проводить операции у пациентов, утративших функцию трансплантата, с минимальной интраоперационной кровопотерей, уменьшением сроков послеоперационного стационарного лечения, минимальным риском развития послеоперационных осложнений и низкими показателями послеоперационной летальности.
2. Субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия сочетает в себе все преимущества малоинвазивных технологий при значительно меньшей продолжительности оперативного лечения по сравнению с тотальной лапароскопической трансплантатэктомией.
3. Субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия является модернизированным лапароскопическим методом для хирургического лечения пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом.

Внедрение в практику

Полученные результаты используются в урологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения

города Москвы», в хирургическом отделении № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», а также используются в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование основано на материале, полученном в процессе ретроспективного анализа клинических наблюдений хирургического лечения 94 пациента, утративших функцию трансплантата. Все включенные в исследование пациенты получали хирургическое лечение в урологическом отделении ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в период с 2013-го по 2022 год.

Для сравнения эффективности различных хирургических методик проанализированы результаты оперативного лечения пациентов с нефункционирующим трансплантатом, которым в период с 2013-го по 2022 год была выполнена лапароскопическая или открытая трансплантатэктомия, всего 94 оперативных вмешательства.

Мужчины составляли 56,4% (53 чел.), женщины – 43,6% (41 чел.) от общего числа пациентов. Возраст пациентов находился в диапазоне от 23 до 82 лет и в среднем был равен $47,5 \pm 12,4$ года. При этом большинство пациентов (75 чел. – 79,8%) было старше 30 и моложе 60 лет.

Всем пациентам проводилось предоперационное обследование, которое заключалось в проведении общеклинического осмотра, выполнения термометрии, оценке лабораторных данных с интерпретацией динамики показателей клинических и биохимических показателей крови, выполнении общего анализа мочи, коагулологического исследования, вирусологического исследования, бактериологического исследования мочи. Также всем пациентам выполнялось электрокардиографическое обследование, мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансной томографии таза и трансплантированной почки и УЗИ органов мочевыделительной системы.

Расчет статистических показателей, для оценки достоверности различий, корреляции и взаимного влияния анализируемых факторов, выполнен с помощью стандартных методов с использованием электронных таблиц Microsoft Office Excel и статистического пакета программ для математически-статистических расчетов IBM SPSS STATISTICS 13.0 (IBM SPSS Inc., США) и MEDCALC v20.1123 (Бельгия).

Данные проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Переменные, имеющие нормальное распределение, при статистической обработке данных описывались как верхние и нижние границы 95 процентного доверительного интервала, среднее арифметическое $\pm$ среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении средних значений использовался критерий Стьюдента. Для сравнительного анализа достоверности различий качественных признаков проводился с помощью теста Фишера и χ^2 -критерия. Они использовались для проверки значимости связи между двумя категориальными переменными. Для сравнения непараметрических переменных, вычислялись медиана и интерквартильный размах [25–75%], которые использовались для определения частоты встречаемости значений. Проведение статической обработки этих данных использовались методы непараметрической статистики. Для проведения сравнения независимых выборок этих переменных использовались критерии Манна–Уитни и Краскела–Уолиса, а при сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Вилкоксона. Статистически достоверными считались результаты при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ эффективности открытой и лапароскопических методик трансплантатэктомии у пациентов с нефункционирующим трансплантатом почки

Для сравнительного анализа, открытого и лапароскопического способа трансплантатэктомии проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом в исследование включены 94 пациента. Из 94 случаев трансплантатэктомии, у 29 пациентов операция выполнялась из лапароскопического доступа, и в 65 случаях – открытым методом.

Выполнен сравнительный анализ демографических и клинических данных пациентов исследуемых групп (табл. 1).

Сравнительный анализ демографических данных показал, что статистически значимых различий по возрасту, полу, основному диагнозу, длительности функционирования трансплантата, срокам проведения ЗПТ выявлено не было.

Выполнен сравнительный анализ интра- и послеоперационных показателей открытой и лапароскопических методик удаления нефункционирующего трансплантата почки (табл. 2).

Продолжительность оперативного вмешательства открытой трансплантатэктомии оказалась ниже почти в два раза по сравнению с лапароскопическим методом трансплантатэктомии ($p = 0,000$).

Таблица 1

**Демографические и клинические данные пациентов,
перенесших трансплантатэктомию в исследуемых группах**

Показатели	Открытый доступ (n = 65)	Лапароскопический доступ (n = 29)	Достоверность, р
Пол:			0,502
мужчины, n	35	18	
женщины, n	30	11	
Возраст, лет	От 23 до 82 (49 ± 13)	От 22 до 59 (50 ± 8)	0,221
Основной диагноз:			
Хронический гломерулонефрит	28 (43%)	18 (62%)	
Сахарный диабет	9 (13,9%)	2 (6,9%)	0,982
Аномалия развития почек	5 (7,7%)	4 (13,8%)	
Нефропатия неясной этиологии	14 (21,5%)	4 (13,8%)	
Поликистоз почек	4 (6,2%)	1 (3,5%)	
Гемолитико-уремический синдром	1 (1,5%)	0 (0%)	
Васкулит	2 (3,1%)	0 (0%)	
Мочекаменная болезнь	2 (3,1%)	0 (0%)	
Длительность функционирования трансплантата	79,3 ± 66,2 101 (18;126)	99,0 ± 62,2 90 (18;136)	0,373
Лечение гемодиализом до трансплантатэктомии, месяцев	37 [17;88]	28 [15;49]	0,190

Таблица 2

**Основные показатели интра- и послеоперационного периодов
у пациентов, перенесших трансплантатэктомию открытым
и лапароскопическим доступом**

Показатели	Открытый доступ (n = 65)	Лапароскопический доступ (n = 29)	Достоверность, р
Продолжительность операции, мин	70[60; 90]	133 [109; 181]	0,000
Кровопотеря, мл	256,3 ± 235,2 100 [100; 283]	57,9 ± 13,7 62 [50; 70]	0,000
Длительность послеоперационного стационарного лечения, койко-дни	17 [14; 24]	6 [4; 7]	0,000
Частота осложнений, n (%)	18 (25%)	1 (3,4%)	0,001
Летальность, n (%)	15 (23,1%)	1(3,4%)	0,005

Средние значения интраоперационной кровопотери в зависимости от используемого доступа составили $256,3 \pm 235,2$ и $57,9 \pm 13,7$ мл ($p = 0,000$).

Продолжительность пребывания в стационаре после выполнения лапароскопической трансплантатэктомии был почти в три раза ниже по сравнению с открытой трансплантатэктомией (17 и 6 дней соответственно).

Ретроспективный анализ результатов трансплантатэктомии: сравнения продолжительности операции, объема кровопотери, продолжительности стационарного лечения после операции, частоты развития осложнений, послеоперационной летальности при использовании открытого и лапароскопического доступа, установлено, что продолжительность операции лапароскопической трансплантатэктомии значительно выше ($p = 0,000$), чем открытой. Преимуществом использования лапароскопического доступа для выполнения трансплантатэктомии является значительное сокращение длительности послеоперационного стационарного лечения ($p = 0,000$), минимальная интраоперационная кровопотеря ($p = 0,000$).

У пациентов, которым после утраты функции трансплантата почки провели трансплантатэктомию открытым способом, осложнения развивались в 7 раз чаще в отличие от пациентов, которым выполнена трансплантатэктомия лапароскопическим доступом ($p = 0,001$).

При сравнении показателей летальности, в группе пациентов, которым выполнялась операция открытым доступом летальность была почти в 7 раз больше по сравнению с пациентами, которым операция выполнялась лапароскопическим доступом ($p = 0,005$).

Субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия: оптимизированный лапароскопический метод хирургического лечения нефункционирующего почечного трансплантата

По мере накопления опыта выполнения лапароскопической трансплантатэктомии позволило усовершенствовать ее методику. Причиной усовершенствования лапароскопического метода послужил тот факт, что длительность лапароскопической трансплантатэктомии более чем в два раза выше по сравнению с открытым методом трансплантатэктомии, 173 [131; 194] и 65 [60; 91] минут соответственно.

При классическом варианте выполнения лапароскопической трансплантатэктомии происходит выделение почки вместе с капсулой от передней брюшной стенки, так называемая тотальная лапароскопическая трансплантатэктомия. Наличие выраженного рубцово-спаечного процесса между капсулой трансплантированной почки и окружающими тканями делает технически более трудным процесс выделения почки, сопровождается выраженной кровоточивостью из рубцовых тканей, в связи чем время операции увеличивается.

В основу новой методики, способствующая сокращению продолжительности операции явился новый способ мобилизация трансплантированной почки от передней брюшной стенки при выполнении лапароскопической трансплантатэктомии у больных с нефункционирующим почечным трансплантатом. Эта методика принципиально не отличается от тотальной лапароскопической трансплантатэктомии, и включает в себя мобилизация подвздошной артерии с последующим временным прекращением кровотока по ней с помощью сосудистого зажима типа «бульдог», мобилизация артерии почечного трансплантата и выделение трансплантата из окружающих тканей.

Выделение почечного трансплантата и последующий выход на сосуды трансплантированной почки происходит между капсулой и паренхимой почки, так называемая субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия. Использование этой методики является менее травматичным по сравнению с тотальным выделением капсулы трансплантированной почки, сопровождается меньшей кровоточивостью из окружающих тканей, что позволяет значительно уменьшить продолжительность хирургического пособия. При этом замкнутой полости из оставшейся части капсулы почки не формируется, так как при выделении почки при субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии вскрывается париетальная брюшина, и остаточная полость свободно сообщается с брюшной полостью, что позволяет избежать развития осложнений в послеоперационном периоде.

Техника выполнения субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии

Лапароскопическая субкапсулярная трансплантатэктомия выполняется под общей комбинированной анестезией с миорелаксантами и ИВЛ. Для выполнения оперативного вмешательства из лапароскопического доступа пациент укладывается на контралатеральную операции сторону. Для достижения заданного положения пациента на операционном столе, используют валик, который подкладывают под спину, или используют боковые фиксаторы. Для увеличения реберно-подвздошного промежутка производят увеличение угла операционного стола и наклоняют его к вентральной поверхности.

Первый троакар устанавливается после наложения карбоксиперитонеума, параумбиликально, а затем осуществляется контрольная лапароскопия.

Почечный трансплантат визуализируется в подвздошной области как пролабирующее через париетальную брюшину образование. Для проведения субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии используют 3 основных троакара: 12 мм, 10 мм и 5 мм. Для уменьшения вероятности перекреста лапароскопических инструментов и лапароскопа, необходимо соблюдать правило триангулярности (рис. 1).

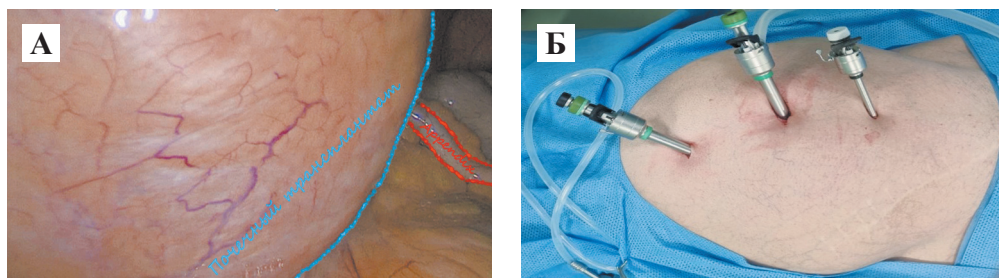


Рис. 1. Вид трансплантата со стороны брюшной полости (А) и установка основных троакаров при лапароскопической трансплантатэктомии (Б)

Лапароскоп находится в области верхушки воображаемого треугольника, а два остальных рабочих троакаров, располагаются по углам основания треугольника, который обращен основанием к трансплантированной почке.

После рассечения брюшины необходимо выполнить мобилизацию наружной подвздошной артерии. Анастомозирование этой артерии с почечным трансплантатом – самый распространенный вариант имплантации (рис. 2).

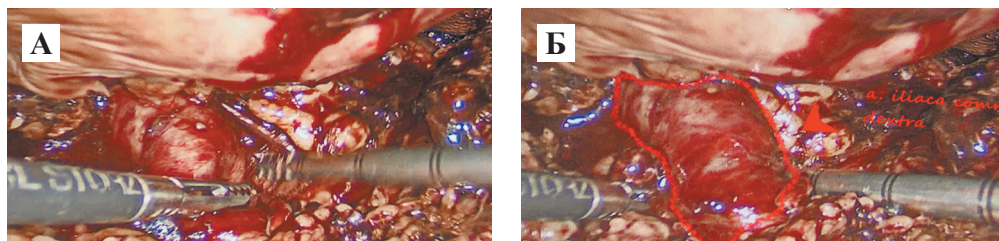


Рис. 2. Мобилизация наружной подвздошной артерии (А), выделенная наружная подвздошная артерия (Б)

Пережатие общей подвздошной артерии выполняют после предварительного выделения наружной и общей подвздошной артерии для выключения кровотока почечного трансплантата. Для этой цели используется зажим типа «бульдог». После пережатия общей подвздошной артерии, начинается мобилизация почечного трансплантата (рис. 3).

Производится рассечение париетальной брюшины над трансплантатом с помощью ультразвукового скальпеля. Затем также с помощью ультразвукового скальпеля вскрывается капсула трансплантата (рис. 4).

Выделение почечного трансплантата осуществляется субкапсулярно в медиальном направлении в сторону синуса почки, что позволяет мобилизовать сосуды трансплантированной почки в области синуса (рис. 5).

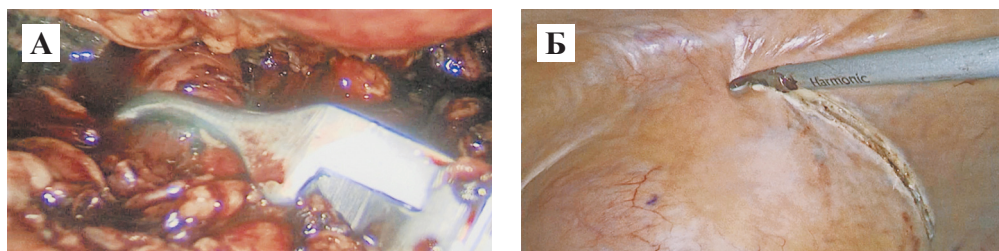


Рис. 3. Сосудистый зажим наложен на общую подвздошную артерию (А); выделение трансплантата, рассечение париетальной брюшины на границе с передней брюшной стенкой (Б)

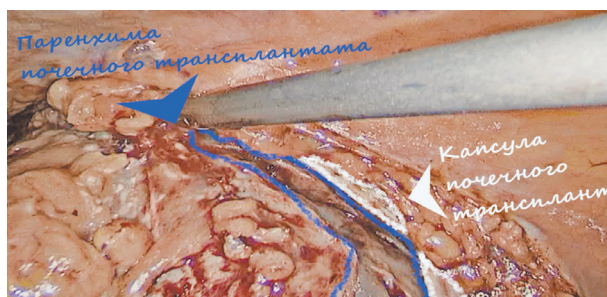


Рис. 4. Субкапсулярная мобилизация трансплантата

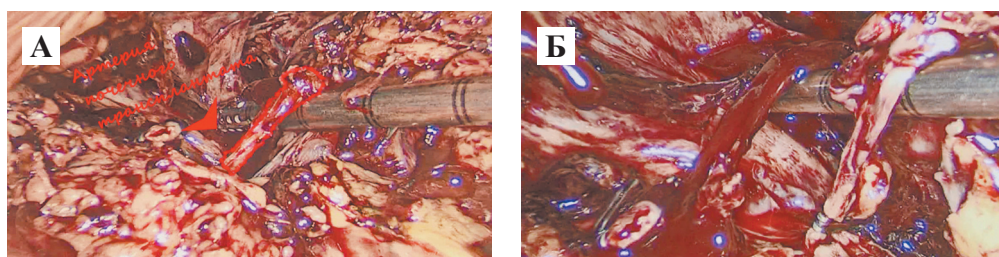


Рис. 5. Субкапсулярная мобилизация сосудов трансплантата (А) и субкапсулярное клипирование сосудов трансплантата (Б)

Этот этап является главной отличительной особенностью субкапсулярной от тотальной лапароскопической трансплантатэктомии. Несмотря на то что в области синуса почечные сосуды могут начинать делиться на сегментарные ветви, это позволяет выделять сосуды вне рубцово-спаечного процесса, при этом сосуды почки имеют меньший диаметр и большую длину. Это позволяет выполнять более тщательный гемостаз за меньший промежуток времени.

После выделения артерии почечного трансплантата, выполняется наложение на нее клипс и затем она пересекается с помощью гармонического

скальпеля. Аналогично выделяется вена и мочеточник трансплантата, на которые затем накладываются клипсы и пересекается ультразвуковым скальпелем.

После удаления трансплантата почки производится оценка надежности гемостаза. Для этого снимают сосудистый зажим с общей подвздошной артерии, при отсутствии кровотечения переходят к следующему этапу операции.

Удаление почечного трансплантата из брюшной полости является следующим этапом операции. Почечный трансплантат удаляют из мини-лапаротомного доступа (рис. 6).

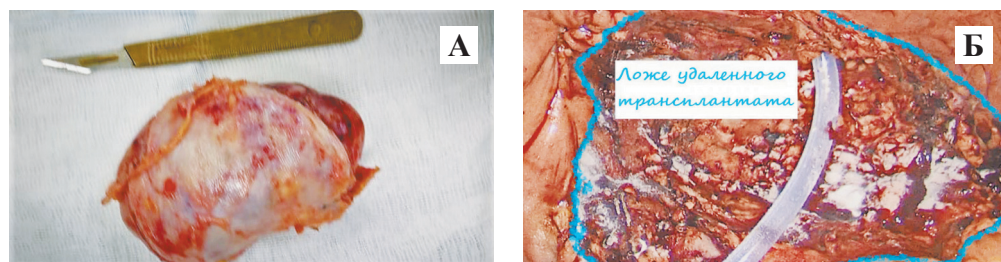


Рис. 6. Почечный трансплантат после удаления из брюшной полости (А) и конечный вид ложа почечного трансплантата (Б)

На данном рисунке, виден небольшой дефект капсулы в области синуса трансплантированной почки, который сформировался в результате субкапсулярной мобилизации трансплантата.

При наличии гнойно-воспалительных изменений в трансплантированной почке, для предотвращения инфицирования хирургического доступа используется пластиковый одноразовый контейнер.

После извлечения почечного трансплантата устанавливается страховый дренаж в область ложа удаленного трансплантата. Чтобы избежать дополнительных разрезов, дренаж можно установить через один из лапароскопических портов. После этого страховый дренаж фиксируется к коже узловыми швами ушивание (рис. 28).

Перед ушиванием доступа стол необходимо вернуть в так называемое «нулевое положение», и после этого выполнить послойное ушивание доступа.

Операция заканчивается выполнением контрольной лапароскопии, после предварительно воссозданного карбоксиперитонеума. При этом повторно оценивается гемостаз, осуществляется контроль области ушитого хирургического доступа и под визуальным контролем извлекаются троакары, производится десуфляция и затем ушиваются раневые дефекты после троакаров.

Определение показаний к трансплантатэктомии субкапсулярным методом у пациентов с нефункционирующим трансплантатом почки

До внедрения в практику (до 2016 года) лапароскопических методов трансплантатэктомии у пациентов с утраченной функцией трансплантата почки в урологическом отделении ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» данные хирургические вмешательства выполнялись только с помощью открытого доступа. С 2013-го по 2015 год выполнено 24 открытых трансплантатэктомий у пациентов с утраченной функцией почечного трансплантата в возрасте от 27 до 71 ($47,8 \pm 13,7$) лет, из них 12 (50%) мужчин и 12 (50%) женщин.

С 2016-го по 2022 год выполнено 70 трансплантатэктомий, в том числе 17 тотальных и 12 субкапсулярных лапароскопических трансплантатэктомий у пациентов с нефункционирующим трансплантатом почки в возрасте от 22 до 82 ($47,8 \pm 13,7$) лет, из них 41 (58,6%) мужчин и 29 (41,4%) женщин (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика пациентов, которым проводилась открытая трансплантатэктомия в 2016–2022 годах

Показатель	Исследуемая группа (n = 70)
Мужчины, n (%)	41 (58,6%)
Женщины, n (%)	29 (41,4%)
Возраст, лет	От 22 до 82 ($47,3 \pm 11,8$)

Распределение больных в зависимости от способа выполнения трансплантатэктомии представлено на рис. 7.

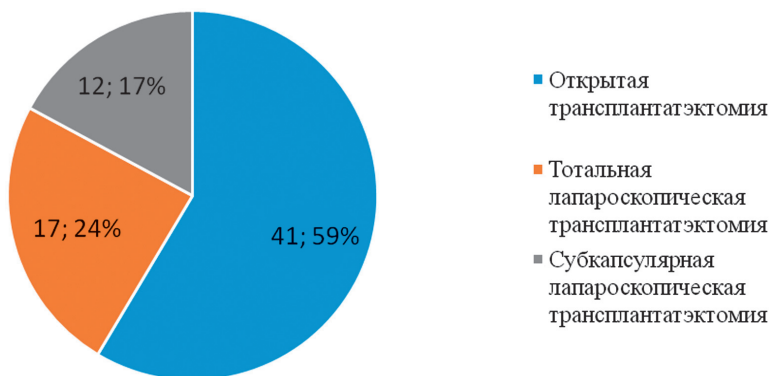


Рис. 7. Распределение больных в зависимости от способа выполнения трансплантатэктомии у пациентов с утраченной функцией почечного трансплантата в 2016–2022 годах

На долю трансплантатэктомий, выполненных открытым доступом приходится 59%, тогда как на долю операций выполненных из лапароскопического доступа приходится 41% от всех операций, выполненных у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом в 2016–2022 годах.

Данные оценки операционно-анестезиологического риска у пациентов, перенесших трансплантатэктомию в 2016–2022 годах, представлены в табл. 4.

Таблица 4

Оценка операционно-анестезиологического риска у пациентов, перенесших трансплантатэктомию в 2016–2022 годах

Показатель	Исследуемая группа (n = 70)
Количество умерших пациентов, n (%)	9 (12,9%)
Шкала МНОАР, баллов	4,7 ± 1,0
Шкала ASA, статус	3,6 ± 0,6

Для решения поставленных задачи была проведена оценка операционно-анестезиологического риска по шкале МНОАР и физического статуса пациента по шкале ASA (табл. 5).

Таблица 5

Оценка операционно-анестезиологического риска у пациентов, перенесших трансплантатэктомию в 2013–2015 годах

Показатель	Группа 1: открытая ТЭ (n = 41)	Группа 2: тотальная лапароскопичес- кая ТЭ (n = 17)	Группа 3: субкапсулярная лапароскопичес- кая ТЭ (n = 12)	Достоверность значений, р группа 1/ группа 3	Достоверность значений, р, группа 2/ группа 3
Шкала МНОАР, баллов	5,5 ± 0,4	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,3	p = 0,000	p = 0,742
Шкала ASA, статус	4,0 ± 0,4	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	p = 0,001	p = NaN

Примечание. ТЭ – трансплантатэктомия.

Согласно данным, представленным в таблице, показатели операционно-анестезиологического риска по классификации МНОАР и физического статуса пациентов по классификации ASA были выше у пациентов,

перенесших трансплантатэктомию открытым способом, по сравнению с показателями у пациентов в группе субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии ($p = 0,000$ и $p = 0,001$ соответственно). При этом достоверно значимых различий между показателями операционно-анестезиологического риска по классификации МНОАР и физического статуса пациентов по классификации ASA пациента в группе тотальной лапароскопической и субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии не получено ($p = 0,742$ и $p = \text{NaN}$ соответственно).

Показания к трансплантатэктомии у пациентов, с утраченной функцией почечного трансплантата, в зависимости от хирургического доступа отражены в табл. 6.

Таблица 6

**Показания к трансплантатэктомии у пациентов
после утраты функции трансплантата почки в зависимости
от хирургического доступа в 2016–2022 годах**

Показания	Открытая трансплантатэктомия (n = 41)	Тотальная лапароскопическая трансплантатэктомия (n = 17)	Субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия (n = 12)
Гнойно-воспалительные заболевания трансплантата	8 (19,5%)	12 (70,6%)	6 (50%)
Острое отторжение трансплантата почки	5 (12,2%)	2 (11,8%)	2 (16%)
Тромбоз артерии трансплантата	4 (9,7%)	1 (5,9%)	–
Разрыв трансплантата почки	2 (4,9%)	–	–
Хроническое отторжение трансплантата почки	22 (53,7%)	2 (11,8%)	3 (25%)
Нефросклероз трансплантата почки	–	–	1 (8,3%)

Для выявления факторов риска развития инфекционных осложнений и определения показаний для трансплантатэктомии у данной группы пациентов с нефункционирующим трансплантатом почки, включенные в исследования, были разделены на 2 группы. В I группу включены 22 (23,4%) пациента у которых по данным гистологического исследования операционного

материала были выявлены гнойные формы пиелонефрита трансплантата. Во II группу включены 72 (76,6%) пациента у которых по данным гистологического исследования операционного материала данные за гнойный пиелонефрит не получено. В I группе возраст больных составлял от 22 до 82 ($50,8 \pm 13,6$) лет, из них 15 (68,2%) мужчин и 7 (31,8%) женщин, во второй группе от 22 до 71 ($46,4 \pm 11,4$) лет, из них 38 (68,2%) мужчин и 34 (31,8%) женщин (табл. 7).

Таблица 7

Демографические и клинические данные пациентов, перенесших трансплантатэктомию, в исследуемых группах

Показатели	Пациенты с гнойными формами пиелонефрита трансплантата (n = 22), I группа	Пациенты без признаков гнойного пиелонефрита (n = 72), II группа	Достоверность, p
Пол:			
мужчины, n (%)	15 (68,2%)	38 (52,8%)	0,201
женщины, n (%)	7 (31,8%)	34 (47,2%)	
Возраст, лет	От 22 до 82 ($50,8 \pm 13,6$)	От 22 до 71 ($46,4 \pm 11,4$)	0,179
Группы высокого риска гнойного пиелонефрита трансплантата:			
Сахарный диабет	8 (36,4%)	9 (12,5%)	0,042
Длительность функционирования трансплантата	$79,3 \pm 66,2$ 101 (18;126)	$99,0 \pm 62,2$ 90 (18;136)	0,373
Наличие постоянных урологических дренажей (постоянный уретральный катетер, внутренний мочеточниковый стент, нефростомический дренаж)	8 (36,4%)	1 (1,4%)	0,002
Острый криз отторжения в анамнезе	10 (45,5%)	27 (37,5%)	0,557
Повторная аллотрансплантация почки	3 (13,6%)	8 (1,4%)	0,738
Летальность, n (0%)	9 (40,9%)	7 (9,7%)	0,008

В качестве возможных факторов риска развития деструктивных форм пиелонефрита в трансплантированной почке рассматривались возраст и пол пациентов, наличия в анамнезе кризов отторжения, повторных алло-

трансплантаций почек, сахарного диабета и постоянных урологических дренажей (постоянный уретральный катетер, внутренний мочеточниковый стент, нефростомический дренаж), которые являются показанием к удалению почечного трансплантата после утраты его функции.

Выполнен однофакторный анализ, в котором проводилась оценка частоты встречаемости факторов. На основании этого анализа, выявлены статически значимыми различия между пациентами I и II групп, для наличия постоянных урологических дренажей ($p = 0,002$) и частотой выявления сахарного диабета ($p = 0,042$). При наличии постоянных урологических дренажей вероятность развития деструктивных форм пиелонефрита трансплантата у пациентов с нефункционирующим трансплантатом возрастает в 26 раз, а при наличии сахарного диабета – почти в 6 раз.

Показатель летальности у больных гнойными формами пиелонефрита трансплантата по данным гистологического исследования операционного материала, почти в 6 раз больше по сравнению с пациентами, которые не имели признаков гнойного пиелонефрита трансплантата ($p = 0,008$).

Сравнительный анализ эффективности лапароскопической тотальной и субкапсулярной методик трансплантатэктомии у пациентов после утраты функции трансплантата почки

В период с 2013-го по 2019 год в урологическом отделении ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» было выполнено 29 трансплантатэктомий лапароскопическим доступом у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом. Из них 18 (62%) мужчин, 11 (38%) женщин, в возрасте от 22 до 59 ($43,8 \pm 10,3$) лет.

Хирургическое лечение с помощью лапароскопического доступа выполнялось двумя способами, в зависимости от способа мобилизации трансплантата и выделения артерий почечного трансплантата: тотальная лапароскопическая трансплантатэктомия ($n = 17$) и субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия ($n = 12$).

Выполнен сравнительный анализ демографических и клинических данных пациентов исследуемых групп (табл. 8).

В ходе анализа основных характеристик исследуемых групп значимых различий по полу, возрасту, основному диагнозу, длительности функционирования трансплантата, сроков проведения ЗПТ гемодиализом до ТЭ, не выявлено.

Выполнено сравнительное исследование интра- и послеоперационных показателей открытой и лапароскопических методик трансплантатэктомии у пациентов с нефункционирующим трансплантатом почки (табл. 9).

Таблица 8

**Демографические и клинические данные пациентов,
перенесших трансплантатэктомию, в исследуемых группах**

Показатели	Тотальная лапароскопическая ТЭ (n = 17)	Субкапсулярная лапароскопическая ТЭ (n = 12)	Достоверность, p
Пол:			
мужчины, n	10 (58,8%)	8 (66,7%)	0,690
женщины, n	7 (41,2%)	4 (33,3%)	
Возраст, лет	От 24 до 56 (46 ± 7,9)	От 22 до 59 (44,8 ± 13,2)	0,870
Основное заболевание:			
Хронический гломеруло-нефрит	14 (82,4%)	4 (33,3%)	
Диабетическая нефропатия	0	2 (16,7%)	
Аномалия развития МВС	2 (11,8%)	2 (16,7%)	0,341
Нефропатия неясной этиологии	1 (5,8%)	3 (25%)	
Поликистоз почек	0	1 (8,3%)	
Длительность функционирования трансплантата, месяцев	88,6 ± 65,5 70,5 [39;57]	96,9 ± 57,4 68,5 [14;132]	0,729
Сроки ЗПТ гемодиализом до ТЭ, месяцев	31 [17;37]	30 [19;40]	0,253

Примечание. ТЭ – трансплантатэктомия; МВС – мочевыделительная система; ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Таблица 9

Сравнительное исследование показателей и осложнений интра- и послеоперационного периодов при выполнении тотальной и субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии

Показатели	Тотальная лапароскопическая ТЭ (n = 17)	Субкапсулярная лапароскопическая ТЭ (n = 12)	Достоверность, p
Продолжительность операции, мин	160 [128; 190]	95 [85; 114]	0,000
Интраоперационная кровопотеря, мл	60,6 [50; 70]	50 [50; 57,5]	0,097
Длительность послеоперационного стационарного лечения, дни	6,0 [4,5; 7,5]	5,0 [3,0; 6,8]	0,116
Частота осложнений, n	1 (15%)	0 (0%)	p = NaN

Примечание. ТЭ – трансплантатэктомия.

Такие показатели как интраоперационная кровопотеря, длительность стационарного послеоперационного лечения и частота осложнений в послеоперационном периоде достоверно не различались, а показатель продолжительности операции является статистически значимым ($p = 0,000$).

Объем кровопотери при тотальной и субкапсулярной трансплантатэктомии составил соответственно от 50 до 100 (60 [50; 70]) мл и от 50 до 70 (50 [50; 57,5]) мл (рис. 8).

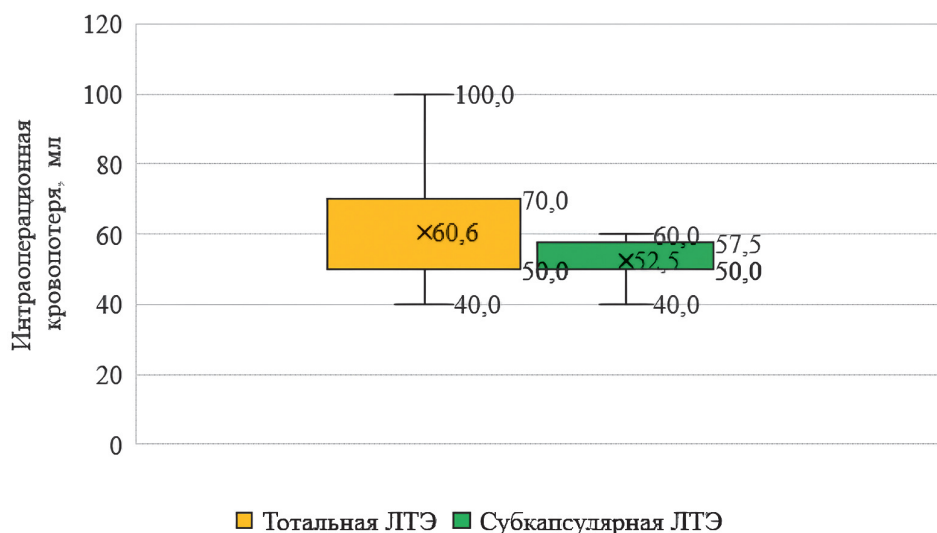


Рис. 8. Объем кровопотери при выполнении тотальной и субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии (ЛТЭ – лапароскопическая трансплантатэктомия)

Преимуществом использования субкапсулярного лапароскопического доступа для выполнения трансплантатэктомии является уменьшение интраоперационной кровопотери ($p = 0,097$).

Продолжительность стационарного лечения после выполнения тотальной лапароскопической трансплантатэктомии составила от 3 до 30 (6,0 [4,5; 7,5]) койко-дней, тогда как при лапароскопической субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии – от 3 до 7 (5 [3,0; 6,8]) койко-дней (рис. 9).

Показатель стационарного лечения после операции практически не отличался у пациентов с тотальной и субкапсулярной трансплантатэктомией ($p = 0,116$).

Длительность оперативного лечения у больных с тотальной лапароскопической трансплантатэктомией составила от 120 до 245 (160 [128; 190]) минут, тогда как при субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии от 80 до 150 (95 [85; 114]) минут (рис. 10).

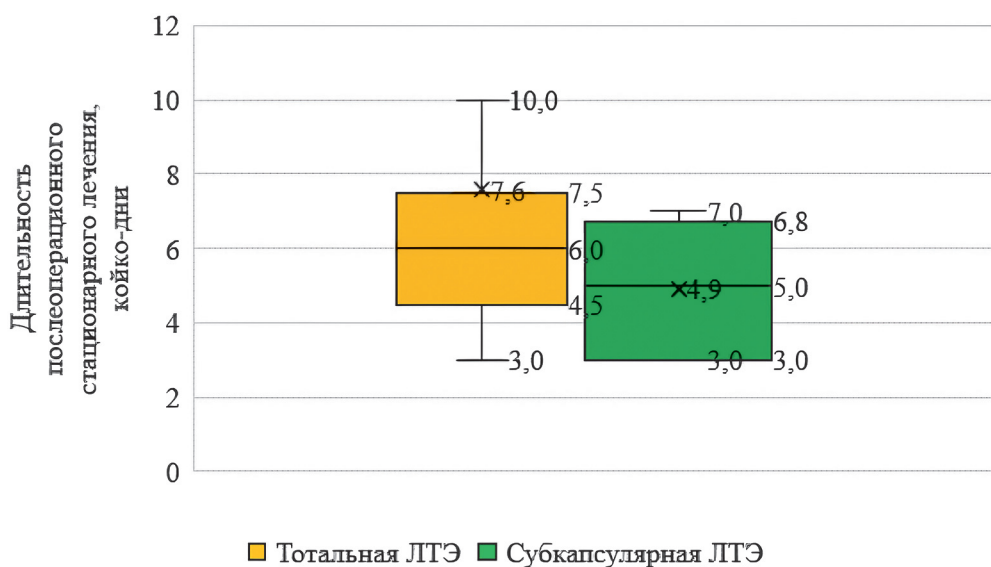


Рис. 9. Продолжительность стационарного лечения после лапароскопической трансплантатэктомии, выполненной тотальным и субкапсулярным способом (ЛТЭ – лапароскопическая трансплантатэктомия)

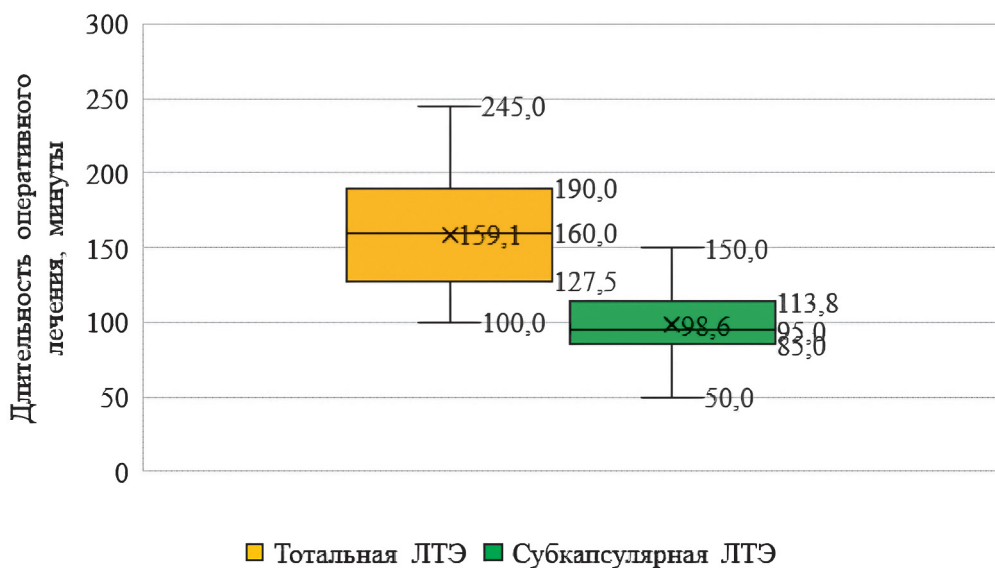


Рис. 10. Длительность стационарного лечения после выполнения тотальной и субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии (ЛТЭ – лапароскопическая трансплантатэктомия)

Ретроспективный анализ результатов лапароскопической трансплантатэктомии при использовании тотального и лапароскопического доступов, показал, что продолжительность тотальной лапароскопической трансплантатэктомии значительно больше, чем при использовании субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии ($p = 0,000$).

У пациентов с неработающим трансплантатом почки, которым провели лапароскопическую трансплантатэктомию субкапсулярным способом, интра- и послеоперационных осложнений отмечено не было, в отличие от пациентов, которым выполнена тотальная трансплантатэктомия лапароскопическим доступом ($p = \text{NaN}$).

Определение оптимальной тактики и алгоритма оказания хирургической помощи у больных с нефункционирующим трансплантатом почки

Определена оптимальная тактика и алгоритм оказания хирургической помощи у больных с нефункционирующим почечным трансплантатом (рис. 11).



Рис. 11. Тактика и алгоритм оказания хирургической помощи у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом (ТЭ – трансплантатэктомия)

Критерием нефункционирующего трансплантата у данной группы пациентов являлся факт возобновления заместительной почечной терапии, или выполнения ретрансплантации почки. Важную роль для определения оптимальной тактики у таких больных зависит от степени операционно-анестезиологического риска, наличия абсолютных показаний к операции, и наличия факторов риска для развития инфекционных осложнений.

Предложенная новая хирургическая методика субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии сочетает в себе все преимущества малоинвазивных методов лечения нефункционирующего почечного трансплантата при значительном снижении продолжительности операции. Субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия является модифицированным лапароскопическим методом удаления нефункционирующего трансплантата почки.

Выводы

1. Применение лапароскопических доступов при выполнении трансплантатэктомии у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом позволяет уменьшить длительность послеоперационного стационарного лечения ($p = 0,000$), частоту развития послеоперационных осложнений ($p = 0,001$), снизить послеоперационную летальность в сравнении с пациентами, которым выполнялась открытая трансплантатэктомия (23,1 и 3,4% соответственно).
2. При субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии продолжительность операции достоверно ниже, чем при тотальной лапароскопической трансплантатэктомии ($p = 0,000$); другие показатели интраоперационного и раннего послеоперационного периода (интраоперационная кровопотеря, продолжительность послеоперационного стационарного лечения, развитие осложнений) достоверно не различаются.
3. Технические особенности выполнения субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии у больных с нефункционирующим почечным трансплантатом в сравнении с тотальной лапароскопической трансплантатэктомией, состоят в субкапсулярной мобилизации почечного трансплантата, субкапсулярном выделении сосудов и частичном удалении капсулы трансплантата почки.
4. Субкапсулярная лапароскопическая трансплантатэктомия показана пациентам с нефункционирующим трансплантатом почки, имеющим III степень операционно-анестезиологического риска.
5. Разработаны алгоритм действий и предложена новая хирургическая тактика лечения пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом, включая выбор хирургического доступа у данной

категории больных с учетом наличия степени операционно-анестезиологического риска и риска развития инфекционных осложнений в трансплантате.

Практические рекомендации

1. Субкапсулярный лапароскопический метод удаления нефункционирующего почечного трансплантата может использоваться у пациентов с ХПН хирургами, владеющие лапароскопическими навыками
2. У пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом, при отсутствии высоких и крайне высоких операционно-анестезиологических рисков рекомендовано выполнение субкапсулярной лапароскопической трансплантатэктомии.
3. При выполнении субкапсулярной трансплантатэктомии сначала необходимо выделить наружную подвздошную артерию, наложение зажим типа «бульдог» на общую подвздошную артерию, после чего необходимо выполнить субкапсулярную мобилизацию трансплантата и субкапсулярное выделение сосудов почечного трансплантата.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Изменения нижних мочевых путей у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и после трансплантации почки / А.Е. Лубенников, Р.Н. Трушкин, О.Л. Подкорытова, **Н.Е. Щеглов** // Московский хирургический журнал. – 2014. – Т. 4. – № 1 (35). – С. 57–62.
2. Малоинвазивные технологии в лечение больных со стриктурой мочеточника после трансплантации почки / А.Е. Лубенников, Р.Н. Трушкин, **Н.Е. Щеглов** // Хирургическая практика. – 2014. – Т. 4. – № 1. – С. 97–101.
3. Трансплантированная почка: особенности лечебной тактики при нефролитиазе / А.А. Соколов, А.Г. Мартов, Р.Н. Трушкин, **Н.Е. Щеглов** // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1 (63). – С. 97–98.
4. Выбор хирургического доступа при удалении нефункционирующего почечного трансплантата / Р.Н. Трушкин, Л.Ю. Артюхина, **Н.Е. Щеглов**, Д.Ф. Кантимеров, Т.К. Исаев, О.С. Шевцов, Т.М. Клементьева, Н.О. Колесников // Клиническая нефрология. – 2022. – № 3. – С. 72–76.
5. Лапароскопическая резекция трансплантированной почки с опухолью больших размеров / Р.Н. Трушкин, Л.Ю. Артюхина, Д.Ф. Кантимеров, Т.К. Исаев, **Н.Е. Щеглов**, О.С. Шевцов, Т.М. Клементьева // Клиническая нефрология. – 2022. – № 3. – С. 68–71.
6. Лапароскопическая резекция почечного трансплантата с опухолью, наш опыт выполнения / Р.Н. Трушкин, Л.Ю. Артюхина, Д.Ф. Кантимеров, Т.К. Исаев, **Н.Е. Щеглов**, О.С. Шевцов, Т.М. Клементьева // Клиническая нефрология. – 2022. – № 3. – С. 64–67.

Список сокращений

АТП	– аллотрансплантация почки
ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»
ГД	– гемодиализ
ГУС	– гемолитико-уремический синдром
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких.
КТ	– компьютерная томография
ЛТЭ	– лапароскопическая трансплантатэктомия
МВС	– мочевыделительная система
МКБ	– мочекаменная болезнь
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ТЭ	– трансплантатэктомия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХГН	– хронический гломерулонефрит
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ЧЛС	– чашечно-лоханочная система
ЦВК	– центральный венозный катетер
Эхо–КГ	– эхокардиография

**VIII. ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ
В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ
В 2022 г.**

1. Agapova, O.I. Investigation of the Distribution of Magnetic Nanoparticles in Tumor Tissues by the Method of Scanning Magnetic Force Nanotomography / O.I. Agapova, A.E. Efimov, K.E. Mochalov, D.O. Solovyeva, E.V. Svirshchevskaya, S.M. Klimentov, A.A. Popov, V.A. Oleinikov, I.I. Agapov, S.V. Gautier // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2022. – Vol. 504. – P. 115–117. DOI: 10.1134/S1607672922030012
2. Basok, Y.B. A Perfusion Bioreactor for Long-Term Studies of the Dynamics of the Formation of a Tissue Equivalent / Y.B. Basok, A.M. Grigor'ev, L.A. Kirsanova, A.D. Kirillova, V.I. Sevast'yanov // *Biomedical Engineering*. – 2022. – Vol. 56. – Iss. 4. – P. 221–224. DOI: 10.1007/s10527-022-10206-2
3. Bobrova, M. Scaffolds Based on Silk Fibroin with Decellularized Rat Liver Microparticles: Investigation of the Structure, Biological Properties and Regenerative Potential for Skin Wound Healing / M. Bobrova, L. Safonova, A. Efimov, A. Lyundup, N. Mozheiko, O. Agapova, I. Agapov // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. 2313. DOI: 10.3390/pharmaceutics14112313
4. Itkin, G.P. A Hydrodynamic Bench for Testing Pediatric Circulatory Support Devices / G.P. Itkin, A.S. Buchnev, A.P. Kuleshov, A.A. Drobyshev, A.I. Syrbu // *Biomedical Engineering*. – 2022. – Vol. 56. – Iss. 1. – P. 6–10. DOI: 10.1007/s10527-022-10156-9
5. Kuleshov, A.P. Generation of Pulsatile Flow in Rotary Pumps / A.P. Kuleshov, A.S. Buchnev, O.Y. Esipova, G.P. Itkin, A.A. Drobyshev // *Biomedical Engineering*. – 2022. – Vol. 56. – Iss. 3. – P. 168–171. DOI: 10.1007/s10527-022-10191-6
6. Lozinsky, V.I. Cryostructuring of Polymeric Systems: 63. Synthesis of Two Chemically Tanned Gelatin-Based Cryostructurates and Evaluation of Their Potential as Scaffolds for Culturing of Mammalian Cells / V.I. Lozinsky, V.K. Kulakova, A.M. Grigoriev, E.A. Podorozhko, L.A. Kirsanova, A.D. Kirillova, I.A. Novikov, Y.B. Basok, V.I. Sevastianov // *Gels*. – 2022. – Vol. 8. – № 695. DOI: 10.3390/gels8110695
7. Nemets, E.A. Effect of Supercritical Carbon Dioxide on the In Vivo Biocompatible and Resorptive Properties of Tissue-Specific Scaffolds from Decellularized Pig Liver Fragments / E.A. Nemets, A.P. Malkova, G.A. Dukhina, A.E. Lazhko, Y.B. Basok, A.D. Kirillova, V.I. Sevastianov // *Inorganic Materials: Applied Research*. – 2022. – Vol. 13. – Iss. 2. – P. 413–420. DOI: 10.1134/S2075113322020319
8. Sevastianov, V.I. Decellularization of cartilage microparticles: Effects of temperature, supercritical carbon dioxide and ultrasound on biochemical, mechanical, and biological properties / V.I. Sevastianov, Y.B. Basok, A.M. Grigoriev, E.A. Nemets, A.D. Kirillova, L.A. Kirsanova, A.E. Lazhko, A. Subbot, M.V. Kravchik, Y.D. Khesuani, E.V. Koudan, S.V. Gautier // *Journal of Biomedical Materials Research*. – Part A. – 2022. DOI: 10.1002/jbm.a.37474
9. Shagidulin, M. Recombinant Spidroin Microgel as the Base of Cell-Engineered Constructs Mediates Liver Regeneration in Rats / M. Shagidulin, N. Onishchenko,

- A. Grechina, A. Nikolskaya, M. Krashenninnikov, A. Lyundup, E. Volkova, N. Mogeiko, A. Venediktov, G. Piavchenko, L. Davydova, A. Ramonova, V. Bogush, S. Gautier // *Polymers*. – 2022. – Vol. 14. – Iss. 15. – № 3179. DOI: 10.3390/polym14153179
10. Shevchenko, O. Upregulated circulating mir-424 and its' diagnostic value for gram-negative bacteremia after thoracic transplantation / O. Shevchenko, O. Tsi-rulnikova, S. Sharapchenko, O. Gichkun, D. Velikiy, N. Gabrielyan, I. Pashkov, A. Shevchenko, S. Gautier // *Non-coding RNA Research*. – 2022. – Vol. 7. – Iss. 4. – P. 217–225. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.08.001
11. Svirshchevskaya, E.V. Silicon-Gold Nanoparticles Affect Wharton's Jelly Phenotype and Secretome during Tri-Lineage Differentiation / E.V. Svirshchevskaya, N.V. Sharonova, R.A. Poltavtseva, M.V. Konovalova, A.E. Efimov, A.A. Popov, S.V. Sizova, D.O. Solovyeva, I.V. Bogdanov, V.A. Oleinikov // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – Iss. 4. – Article Number 2134. DOI: 10.3390/ijms23042134
12. Syrbu, A.I. Optimization of the Parameters of Ventricular Assist Devices Using Computerized Mathematical Modeling of the Cardiovascular System / A.I. Syrbu, G.P. Itkin // *Biomedical Engineering*. – 2022. – Vol. 56. – Iss 2. – P. 109–113. DOI: 10.1007/s10527-022-10178-3
13. Vasilets, V.N. Study of Structural and Morphological Changes during Accelerated Oxidative Degradation of Mixtures of Polyoxybutyrate with Polycaprolactone / V.N. Vasilets, A.P. Pankina, E.A. Nemets, V.Yu. Belov, V.I. Sevastianov // *Inorganic Materials: Applied Research*. – 2022. – Vol. 13. – Iss. 3. – P. 872–878. DOI: 10.1134/S2075113322030364

Трансплантология: итоги и перспективы

Том XIV

2022 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 24.08.23. Формат бумаги 70×100 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. листов 17,75. Тираж 1000 экз.

Заказ №

Отпечатано в ООО «Тверской Печатный Двор».
170100, г. Тверь, ул. Московская, д. 82