ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Том XI
2019 год

Под редакцией С.В. Готье

В 2019 году исполнилось 50 лет со дня основания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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 XI

2019 год

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

Москва
2020

УДК 616-089.819.843
ББК 52.5
Т65

Трансплантология: итоги и перспективы. Том XI. 2019 год /
Т65 Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. – 480 с.: ил.

ISBN 978-5-94789-950-4

Рецензенты:

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

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 XI том издания «Трансплантология: итоги и перспективы», ставшего уже антологией современной отечественной трансплантологии, включены аналитические статьи и материалы, отражающие актуальное состояние этой области медицины и содержащие результаты научных исследований, выполненных в 2019 году в области трансплантологии, искусственных и биоискусственных органов; в книге представлена концепция развития непрерывного медицинского образования. Сборник содержит краткие обзоры, посвященные развитию НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова и прошедшему IV Конгрессу трансплантологов; материалы защищенных диссертационных работ по специальности «трансплантология и искусственные органы» и библиографию публикаций российских авторов в зарубежных изданиях.

ББК 52.5

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

ISBN 978-5-94789-950-4

© С.В. Готье, 2020
© Макет ООО «Издательство «Триада», 2020

Научный редактор

Готье Сергей Владимирович

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

Авторы

Агапов Игорь Иванович
Доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией бионанотехнологий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Боброва Мария Михайловна
Кандидат биологических наук, лаборант-исследователь лаборатории бионанотехнологий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Бучнев Александр Сергеевич
Кандидат биологических наук, ведущий инженер лаборатории биотехнических систем ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Великий Дмитрий Алексеевич
Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Гоникова Залина Залимгериевна
Кандидат биологических наук, аспирант отдела биомедицинских технологий и тканей инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

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

Дайнеко Василий Сергеевич
Кандидат медицинских наук, врач-хирург Санкт-Петербургского координационного центра органного донорства научного отдела трансплантологии и органного донорства ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Захаревич Вячеслав Мефодьевич
Доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич
Доктор биологических наук, главный научный сотрудник хирургического отделения трансплантологии и диализа ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

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

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

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

Онищенко Нина Андреевна
Доктор медицинских наук, главный специалист отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Пашков Иван Владимирович
Кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Попцов Виталий Николаевич
Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, заведующий отделением анестезиологии-реанимации и отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Резник Олег Николаевич
Доктор медицинских наук, руководитель научного отдела трансплантологии и органного ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

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

Сафронова Любовь Александровна
Кандидат биологических наук, лаборант-исследователь лаборатории бионанотехнологий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Севастьянов Виктор Иванович
Доктор медицинских наук, заведующий отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

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

Трушкин Руслан Николаевич
Доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист по урологии Северо-Западного округа Москвы

Улыбышева Адэля Анверовна
Кандидат биологических наук, младший научный сотрудник отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Фаенко Александр Павлович
Кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог отделения переливания крови ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Халилулин Тимур Абдулнаимович
Доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

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, заведующий кафедрой биомедицинского права лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

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

Шевченко Алексей Олегович
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заведующий Центром 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, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Шевченко Ольга Павловна
Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 14

I. ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ. РАЗВИТИЕ
Готье С.В., Шевченко О.П. 17

II. ЧЕТВЕРТЫЙ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ», ПОСВЯЩЕННЫЙ 50-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМ. АКАД. В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Улыбышева А.А., Стаханова Е.А. 25

III. ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019 ГОДУ (XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества)
Готье С.В., Хомяков С.М. 51

IV. ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ 95

Развитие непрерывного медицинского образования в области трансплантологии
Великий Д.А. 96

V. НАПРАВЛЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ 103

Перечень приоритетных направлений научных исследований в 2019 году
Готье С.В., Шевченко О.П., Стаханова Е.А. 104

Краткий аналитический обзор результатов работ, выполненных в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок, за 2019 год
Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Стаханова Е.А. 106

VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ «НМИЦ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ.....113

VII. ПЕРЕЧЕНЬ ДЕЙСТВУЮЩИХ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 14.01.24. – «трансплантология и искусственные органы» с указанием диссертационных работ, защищенных в 2019 г......117

VIII. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ», ЗАЩИЩЕННЫХ В 2019 г. в диссертационном совете Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.....127

Материалы диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.....129

Малоинвазивные лапароскопические технологии у пациентов, получающих заместительную почечную терапию
Трушкин Р.Н., Готье С.В......130

Длительная механическая поддержка кровообращения в лечении потенциальных реципиентов донорского сердца с критической сердечной недостаточностью (клинико-экспериментальное исследование)
Халилулин Т.А., Готье С.В., Захаревич В.М......164

Материалы диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.....213

Оптимизация тактики хирургического лечения и подготовки к трансплантации пациентов с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек
Дайнеко В.С., Резник О.Н......214

Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца
Кван В.С., Шевченко А.О......234

Сплит-трансплантация печени
Латыпов Р.А., Готье С.В. 258

Ранний послеоперационный период у реципиентов легочных трансплантатов: осложнения и особенности ведения
Пашков И.В., Попцов В.Н.....283

Профилактика и хирургическая коррекция урологических осложнений у реципиентов почки
Сайдулаев Д.А., Готье С.В. 303

Отдаленные результаты применения трансляционной клеточной иммунотерапии при аллотрансплантации трупной почки
Фаенко А.П., Зулькарнаев А.Б. 327

Материалы диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук 351

Разработка и исследование скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени для биоинженерных конструкций
Боброва М.М., Агапов И.И. 352

Генерация пульсирующего потока в роторных насосах крови (разработка метода и исследование *in vitro*)
Бучнев А.С., Иткин Г.П. 378

Исследование регенераторной активности общей РНК клеток костного мозга на экспериментальных моделях печеночной недостаточности
Гоникова З.З., Севастьянов В.И., Онищенко Н.А. 406

Разработка и исследование 2D- и 3D-биодеградируемых скаффолдов на основе фиброина шелка для регенеративной медицины
Сафонова Л.А., Агапов И.И. 426

Диагностическое значение галектина-3 при остром отторжении и фиброзе трансплантированного сердца
Улыбышева А.А., Шевченко О.П. 451

IX. ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ В 2019 г.....473

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами одиннадцатый том ставшего уже традиционным издания «Трансплантология: итоги и перспективы». Начиная с 2009 года, мы ежегодно представляем «под одной обложкой» основные достижения, проблемы и результаты перспективных исследований в области трансплантологии и искусственных органов за очередной прошедший год. В результате мы с вами имеем своего рода антологию, отражающую состояние современной отечественной трансплантологии. Это стало возможным благодаря систематической публикации в книге ежегодных сообщений регистра Российского трансплантологического общества, аналитических обзоров по результатам проведенных научных исследований, продуктов интеллектуальной собственности, материалов завершенных и защищенных диссертационных работ, списка зарубежных публикаций отечественных авторов в области трансплантологии и искусственных органов, обзора всероссийских съездов и конгрессов трансплантологов.

В настоящем издании считаю необходимым анонсировать исследование на актуальную тему, посвященную результатам национального многоцентрового исследования «Распространенность и Особенности Клинического течения КОРонавирусной инфекции у РЕЦИПИЕНТов сердца, почки, печени» (РОККОР-реципиент), организованного под эгидой Российского трансплантологического общества.

Беспрецедентная по масштабам и последствиям пандемия, вызванная новым коронавирусом SARS-Cov-2, охватила почти все страны мира; не явилась исключением и Российская Федерация. Нынешний этап развития отечественной трансплантологии характеризуется наличием достаточно большого числа граждан – различного пола, возраста и социального статуса, – перенесших трансплантацию солидных органов. Реципиенты сердца, почки, печени, пожизненно получающие иммуносупрессивную терапию и имеющие ряд сопутствующих заболеваний, подвержены риску тяжелых осложнений COVID-19. С другой стороны, новая коронавирусная инфекция в условиях пандемии представляет опасность и для больных тяжелыми хроническими заболеваниями с терминальной стадией поражения жизненно важных органов – потенциальных реципиентов. В этих условиях необходимо оценить соотношение потенциальных пользы и риска транс-

плантации донорского органа. Для решения указанных выше вопросов, как и ряда других, касающихся особенностей клинического течения и лечения коронавирусной инфекции у реципиентов органов, было инициировано исследование РОККОР-реципиент, первые результаты которого представлены в журнале «Вестник трансплантологии и искусственных органов» № 3 за 2020 год.

Отрадно отметить, что в течение достаточно короткого времени удалось организовать и провести по-настоящему многоцентровое национальное исследование. Мы планируем, что после завершения первого этапа, результаты которого опубликованы в настоящем выпуске, исследование будет продолжено. Результаты второго этапа будут получены в конце 2020 года, и, очевидно, мы сможем их включить в следующий том «Итогов».

Одиннадцать лет назад, когда мы с коллективом единомышленников только приступали к осуществлению этого проекта – «Трансплантология: итоги и перспективы», вряд ли кто-то представлял, насколько масштабным он окажется, как много потребует терпения и усилий от его создателей. Сегодня, по прошествии солидного по любым меркам отрезка времени, мы видим, что эти книги стали значимой составляющей интеллектуального и информационного профессионального поля. Выпуская в свет очередной том нашего ежегодного издания, я искренне надеюсь, что он будет востребован профессиональным сообществом и станет полезным источником информации, стимулом к размышлению и творчеству для наших коллег – организаторов здравоохранения, врачей и ученых, студентов и аспирантов, работающих или только планирующих работать в этой непростой, но такой необходимой области медицины – трансплантологии.

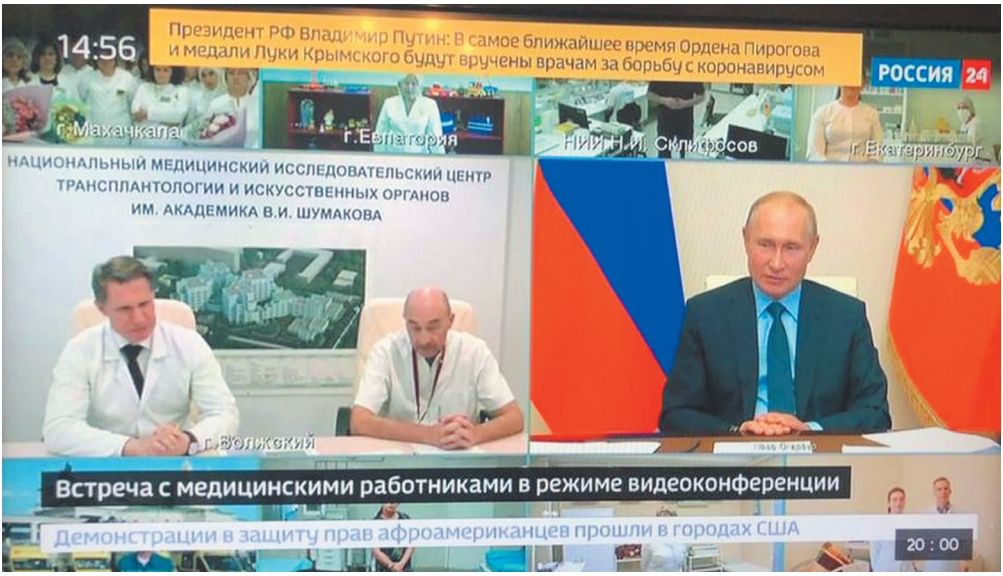
Директор Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России, главный специалист трансплантолог Минздрава России академик РАН *С.В. Готье*

I. ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ. РАЗВИТИЕ

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ. РАЗВИТИЕ

Готье С.В., Шевченко О.П.

20 июня 2020 года, накануне Дня медицинского работника, Министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко и директор ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России академик С.В. Готье приняли участие во встрече Президента Российской Федерации В.В. Путина с медицинскими работниками, прошедшей в режиме телеконференции.



Этому знаковому событию предшествовали создание в 2019 году филиала НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова в г. Волжский и в целом успехи отечественной трансплантологии как закономерный результат

Рабочий момент встречи в режиме телеконференции

деятельности руководства и коллектива Центра имени В.И. Шумакова, 50-летие которого также отмечалось в 2019 году.

Отечественная трансплантология в последние годы достигла существенных успехов, оказавших влияние на состояние медицинской науки и здравоохранения не только в нашей стране, но и в мире. Ведущая роль принадлежит Национальному медицинскому исследовательскому центру трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, который был основан 50 лет назад как Институт трансплантации органов и тканей Академии медицинских наук СССР с целью разработки новых подходов к излечиванию наиболее тяжелых заболеваний человека. Первые операции трансплантации органов и в мире, и в России состоялись на памяти нынешнего поколения, и каждая из них открывала новую страницу в развитии медицины. Сегодня трансплантология – неотъемлемая составляющая практического здравоохранения в нашей стране. Свидетельством успешности усилий, предпринимаемых руководством и коллективом НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова по становлению и развитию этого нового и непростого направления медицины и медицинской науки, является решение следующих задач:

– превращение трансплантации органов в доступный и эффективный вид высокотехнологичной медицинской помощи населению страны;
– обеспечение и поддержание лидирующих позиций в мире в области трансплантации сердца, печени;
– получение значимых научных результатов, не имеющих аналогов в мире;
– организация трансплантационной помощи, трансляция передовых технологий и знаний в регионы страны.

За последние годы создана и реализована система оказания трансплантационной помощи в регионах России и в целом в России, включая трансплантацию различных органов всем контингентам больных всех возрастных групп, в т.ч. детям с первых месяцев жизни. В год в РФ выполняется около 2,5 тысячи пересадок органов, их число ежегодно увеличивается. Наибольшее число операций (более 600) проводится в Центре имени В.И. Шумакова.

С 2013 года и далее ежегодно в Центре выполняется самое большое в мире число трансплантаций сердца и более половины всех трансплантаций сердца в России. Общее число трансплантаций сердца превысило 1000, и что особенно важно – продолжительность и качество жизни наших граждан, перенесших трансплантацию сердца, соответствует мировому уровню.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России – один из мировых лидеров в области трансплантации печени детям; в стране полностью удовлетворена потребность в трансплантации печени детям, отсутствует необходимость отправки детей на лечение за рубеж. Ежегодно в Центре выполняется около 100 таких операций, для граждан России и беженцев из Донбасса эти высокотехнологичные операции выполняются бесплатно, за счет средств федерального бюджета.

Мировой приоритет имеют уникальные, разработанные в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова операции:

– лапароскопическое изъятие двух органов – части печени и почки у живого родственного донора;
– успешное рождение ребенка после трансплантации легких матери – первый случай в РФ и один из немногих случаев в мире деторождения после проведенной трансплантации легких;
– успешная трансплантация сразу трех органов ребенку, больному муковисцидозом – печени и двух легких, и др.

В области научных исследований: получены значимые результаты в изучении фундаментальных основ иммунного ответа на трансплантат; учеными нашего Центра впервые в мире создан аппарат вспомогательного кровообращения – имплантируемый осевой насос для лечения детей младшего возраста с врожденными и приобретенными пороками сердца;

разработан оригинальный малогабаритный перфузионный биореактор – устройство для выращивания биоинженерных конструкций органов и тканей и многое другое.

В последние годы коллектив авторов под руководством директора Центра академика С.В. Готье удостоен Премии Правительства России в области науки и техники; дважды получил грант Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ.

Центр является эффективной клинической базой ведущих медицинских образовательных учреждений, где осуществляются обучение, повышение квалификации и усовершенствование врачей, среднего и младшего медицинского персонала, студентов старших курсов университетских кафедр урологии, нефрологии, кардиологии и трансплантологии.

Благодаря высокой организации и слаженности работы коллектива клинических и научных подразделений учреждения в 52 трансплантационных центрах страны транслируются новые технологии оказания трансплантационной помощи.

В 2019 году в г. Волжский Волгоградской области году начал работу филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – сверхсовременное многофункциональное медицинское учреждение, которое по степени оснащения может соперничать с ведущими мировыми медицинскими центрами.

Филиал НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова в г. Волжский Волгоградской области

В торжественном открытии филиала приняли участие Министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко, губернатор Волгоградской области

Министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко (в центре), губернатор Волгоградской области А.И. Бочаров (слева) и директор НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова академик С.В. Готье торжественно открывают филиал НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова в г. Волжский

А.И. Бочаров и директор НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова академик С.В. Готье.

Площадь нового медицинского центра – 39,3 тыс. м^2, коечный фонд – 150 койко-мест. В клинике имеются 11 операционных залов и 12 койко-мест отделения реанимации и интенсивной терапии, диализные залы на 20 диализных мест, современные поликлиническое и рентгенодиагностическое отделения, а также пансионат на 150 мест, который предназначен для иногородних пациентов, нуждающихся в периодическом динамическом наблюдении перед операцией и в послеоперационном периоде.

21 января 2020 года филиал НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова получил лицензию на осуществление медицинской деятельности, первый пациент принят 23 марта 2020 года.

В филиале производится оказание высокотехнологичной медицинской помощи жителям Волгоградской области и других регионов Российской

Почетные гости осмотрели новую клинику филиала НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова

Федерации, в частности Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, по направлениям: трансплантация органов, хирургия, урология, нефрология, кардиология, кардиохирургия и интервенционная радиология.

Основная концепция филиала – трансляция технологий, разрабатываемых и применяемых в головном учреждении. Открытие филиала в городе Волжский позволит внедрить те лучшие знания и опыт, что сегодня накоплены в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова.

Трансплантация жизненно важных органов стала эффективным и доступным высокотехнологичным видом медицинской помощи наиболее тяжелым пациентам всех возрастов, начиная с первых месяцев жизни. Но большинство наших реципиентов – это люди активного трудоспособного возраста, которые возвращаются к полноценной жизни, работают, рожают здоровых детей. Не будет преувеличением сказать, что клиническая трансплантология сегодня – это еще один эффективный путь сбережения нации.

Пожалуй, это главная цель и главный результат наших многолетних усилий. У Центра трансплантологии имени академика В.И. Шумакова есть достижения, которыми можно гордиться; есть задачи, которые еще предстоит решить; есть высокопрофессиональный коллектив, способный и умеющий работать.

II. ЧЕТВЕРТЫЙ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ», ПОСВЯЩЕННЫЙ 50-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМ. АКАД. В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

ЧЕТВЕРТЫЙ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ», ПОСВЯЩЕННЫЙ 50-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ФГБУ «НМИЦ ТИО ИМ. АКАД. В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

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

50-летию Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, лидера отечественной трансплантологии, был посвящен Четвертый российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов», который состоялся 7–9 октября 2019 года в Москве.

Обложка программы Четвертого российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов»

Организаторами конгресса выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская академия наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Союз медицинского сообщества «Национальная Медицинская Палата», Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», Межрегиональная общественная организация нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА».

Невозможно переоценить общественное и социальное значение такого крупного научно-практического события, которое включает не только значимые научные мероприятия, но и яркие общественные акции с участием реципиентов, детей и взрослых, перенесших ранее пересадку органов и излеченных благодаря успехам трансплантологии.

Торжественная атмосфера открытия Четвертого конгресса трансплантологов. Зимний сад главного корпуса НМИЦ ТИО, 7 октября 2019 года

Проведение очередного, уже четвертого, конгресса трансплантологов было приурочено к празднованию 50-летия со дня основания Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Открытие конгресса было особенно праздничным и торжественным.

В мероприятии приняли участие ведущие ученые, врачи, представители высших органов государственной власти, Российской академии наук, организаторы здравоохранения, главные внештатные специалисты трансплантологи из большинства регионов России, ведущие российские и зарубежные специалисты в области клинической и экспериментальной трансплантологии, представители общественности, профессиональных медицинских обществ и ассоциаций, индустрии медицинской техники и фармакологических препаратов, всего более 500 человек.

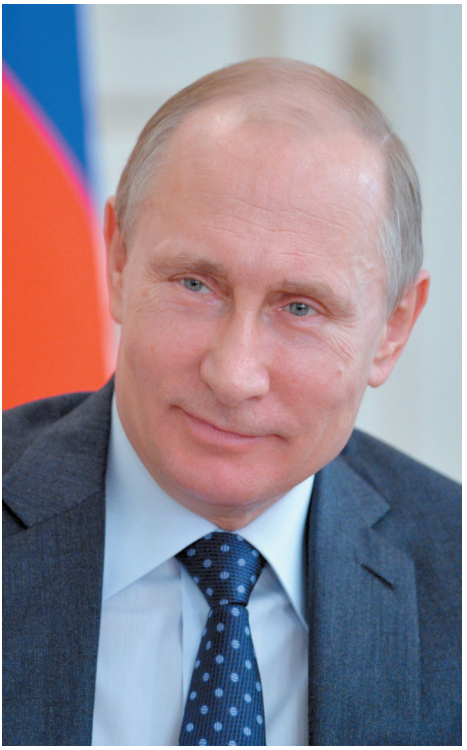
В Зимнем саду на 9-м этаже главного корпуса состоялось торжественное открытие памятника академику Б.В. Петровскому – советскому и российскому хирургу, организатору здравоохранения и общественному деятелю, с именем которого связано развитие трансплантологии (1965 г. – первая успешная трансплантация почки в СССР) и основание в 1969 году Института трансплантации органов и тканей Академии медицинских наук СССР.

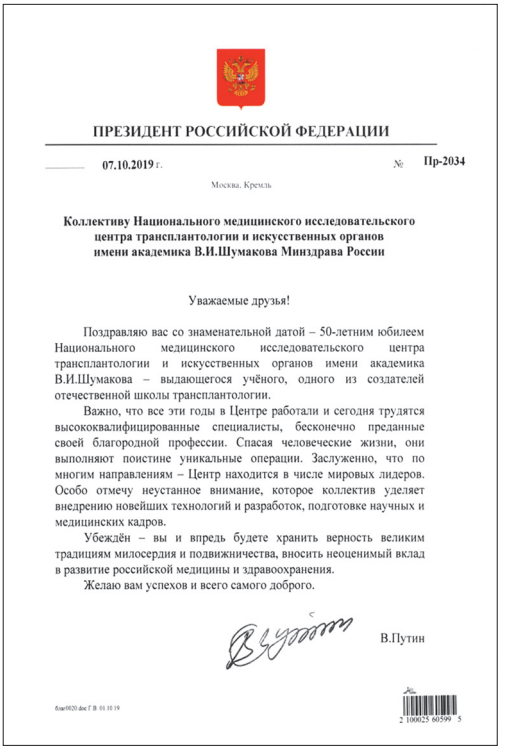
Министр здравоохранения В.И. Скворцова и академик РАН С.В. Готье открывают памятник академику Б.В. Петровскому – выдающемуся советскому и российскому хирургу, организатору здравоохранения и общественному деятелю

Церемонию открытия памятника академику Б.В. Петровскому транслировали в зал «Шумаков», где ее могли видеть все гости и участники конгресса

Выступление академика С.В. Готье на открытии памятника академику Б.В. Петровскому

Торжественное открытие юбилейного конгресса началось с оглашения Приветствия Президента РФ В.В. Путина.





ПРЕЗИДЕНТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

07.10.2019 г. № Пр-2034

Москва, Кремль

Коллективу Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова Минздрава России

Уважаемые друзья!

Поздравляю вас со знаменательной датой – 50-летним юбилеем Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова – выдающегося учёного, одного из создателей отечественной школы трансплантологии.

Важно, что все эти годы в Центре работали и сегодня трудятся высококвалифицированные специалисты, бесконечно преданные своей благородной профессии. Спасая человеческие жизни, они выполняют поистине уникальные операции. Заслуженно, что по многим направлениям – Центр находится в числе мировых лидеров. Особо отмечу неустанное внимание, которое коллектив уделяет внедрению новейших технологий и разработок, подготовке научных и медицинских кадров.

Убеждён – вы и впредь будете хранить верность великим традициям милосердия и подвижничества, вносить неоценимый вклад в развитие российской медицины и здравоохранения.

Желаю вам успехов и всего самого доброго.

В.Путин

Директор НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова академик РАН С.В. Готье выступил с приветственным словом к участникам конгресса.

С приветственным словом и вручением наград выступили Министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова, первый заместитель председателя комитета Совета Федерации по социальной политике И.Н. Каграманян, председатель Комитета Государственной Думы по охране здоровья Д.А. Морозов, первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы по образованию и науке Г.Г. Онищенко, руководитель фракции КПРФ Г.А. Зюганов, вице-президент РАН В.И. Стародубов, академик-секретарь отделения медицинских наук РАН В.П. Чехонин. Были зачитаны приветствия руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Минздрава России М.А. Мурашко, президента Национальной медицинской палаты Л.М. Рошаля; вручены благодарственные письма и почетные грамоты от префекта Северо-Западного административного округа г. Москвы А.А. Пашкова; слово было предоставлено почетным гостям – президенту ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», академику РАН М.Ш. Хубутия, генеральному директору

Выступление директора НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова академика С.В. Готье на открытии Четвертого конгресса трансплантологов

Первый заместитель председателя комитета Совета Федерации по социальной политике И.Н. Каграманян награждает коллектив ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

Выступление председателя Комитета Государственной Думы по охране здоровья Д.А. Морозова

Выступление первого заместителя председателя Комитета Государственной Думы по образованию и науке Г.Г. Онищенко

Выступление руководителя фракции КПРФ в Государственной Думе ФС РФ Г.А. Зюганова

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, члену-корреспонденту РАН С.А. Бойцову и др.

На открытии конгресса состоялось традиционное вручение медали «Академик В.И. Шумаков» Д.А. Стритовичу, скульптору, создавшему памятники великим В.И. Шумакову, В.П. Демихову, Б.В. Петровскому, которые украшают НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, и И.Г. Краснопольской, обозревателю «Российской газеты».

К открытию конгресса 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.

Центральным событием научной программы конгресса стали 10-е Шумаковские чтения, посвященные 50-летию НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова.

Состоялось вручение мантии и диплома почетного профессора НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова профессору О.П. Шевченко.

С актовой речью «Биомаркеры в клинической трансплантологии: больше, чем диагностика» выступила заместитель директора по науке НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии заслуженный деятель науки профессор Ольга Павловна Шевченко.

Ирине Григорьевне Краснопольской, обозревателю «Российской газеты», вручена медаль «Академик В.И. Шумаков»

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

Вручение мантии и диплома почетного профессора НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова профессору Ольге Павловне Шевченко

Актовая речь профессора О.П. Шевченко «Биомаркеры в клинической трансплантологии: больше, чем диагностика»

Ведущие специалисты в области трансплантации органов – сотрудники НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова выступили с докладами.

Профессор В.Н. Попцов: «Экстракорпоральные технологии при критических расстройствах кровообращения и легочного газообмена в трансплантологии»

Г.А. Акопов в соавторстве с профессором А.С. Ивановым представил доклад «Хирургическая коррекция клапанного аппарата и магистральных сосудов донорского сердца

Член-корреспондент РАН А.О. Шевченко выступил с докладом: «Клинические результаты и отдаленный прогноз у реципиентов сердца: что нового?»

Выступление А.Р. Монахова с докладом «Трансплантация печени: вчера, сегодня, завтра»

Выступление И.А. Милосердова: «Трансплантация почки в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова: дорога длиной в полвека»

Выступление профессора Б.Л. Миронкова: «Рентгенэндоваскулярные технологии в трансплантологии: большие проблемы – мини-инвазивная коррекция»

Насыщенная программа конгресса включала 9-ю Всероссийскую конференцию «Научные школы и новые имена» с вопросами, находящимися на острие современной науки: создание биоискусственных органов, усовершенствование хирургических и терапевтических методик лечения реципиентов солидных органов. Представление научных школ и их воспитанников – молодых ученых – с результатами научных исследований завершилось вручением памятных дипломов участникам.

В рамках конгресса был представлен опыт социального проекта «Трансплантация: я – за!» Межрегиональной общественной организации нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА», касающийся отдаленного мониторинга пациентов в посттрансплантационном периоде с использованием телемедицинской платформы TransplantNet.

На семинаре «Трансплантация солидных органов: проблемы решаемые и решенные» были обсуждены хирургические методы подготовки пациентов к трансплантации почки, ведение пациентов с осложнениями после трансплантации сердца.

В рамках конгресса прошла Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии» с участием помощника Министра здравоохранения РФ профессора Л.А. Габбасовой и главных

специалистов-трансплантологов из г. Москвы, Московской области и регионов Российской Федерации. В формате двух «круглых столов» – «Социогуманитарные проблемы донорства органов» и «Организационная деятельность НМИЦ и развитие новых программ донорства органов и трансплантации» – состоялось обсуждение важнейших законодательных, организационных, медицинских, социальных, этических аспектов донорства органов.

С докладом «Вопросы развития правового регулирования и организационных технологий в направлениях биомедицины в Российской Федерации» выступила помощник Министра здравоохранения РФ профессор Л.А. Габбасова

Закономерный интерес участников конгресса вызвал обучающий семинар для организаторов трансплантационных программ. В семинаре приняли участие организаторы и ответственные лица из медицинских организаций, оказывающих в РФ медицинскую помощь по трансплантации органов. О ходе реализации национального проекта «здравоохранение» выступила директор Департамента специализированной медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России Е.В. Каракулина. По теме семинара выступили с докладами руководитель центра организационно-методического руководства учреждениями по профилю «трансплантация» ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России С.М. Хомяков и заместитель директора ФГБУ «Централь-

Зал «Петровский»: обучающий семинар для организаторов трансплантационных программ

Выступление С.М. Хомякова, заместителя директора – руководителя Центра организационно-методического руководства учреждениями по профилям, связанным с трансплантацией органов и(или) тканей, НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова: «Деятельность НМИЦ ТИО по организации программ трансплантации органов в субъектах Российской Федерации»

ный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России А.А. Кучерявый.

На конференции «Клеточная терапия, тканевая инженерия и регенеративная медицина», прошедшей под председательством академика РАН В.А. Ткачука, директора Института биологии развития имени Н.К. Кольцова члена-корреспондента РАН А.В. Васильева, директора Департамента науки и инновационного развития здравоохранения Минздрава России И.В. Коробко, руководителя отдела биомедицинских технологий и систем доставки НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова профессора В.И. Севастьянова, участники обсудили актуальные проблемы и оценили достижения 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.

Рабочий момент конференции «Клеточная терапия, тканевая инженерия и регенеративная медицина»

Уникальным событием стала совместная международная конференция Европейского общества по искусственным органам и Российского трансплантологического общества, которая открылась чествованием профессора Г.П. Иткина – патриарха и лидера в разработке отечественных систем вспомогательного кровообращения, отметившего свой 80-летний юбилей.

С докладом «Системы механической поддержки кровообращения: история и достижения» выступил юбиляр – профессор Г.П. Иткин

С докладом «К 45-летию Европейского общества искусственных органов (ESAO) и к 30-летию Международного центра биокибернетики (IBC)» выступил P. Ladyzynski (Варшава, Республика Польша), представил фильм-презентацию «Искусственные органы, от истоков до наших дней» H.J.H. Vienken (Гамбург, Германия). W.R. Piatkiewicz (Варшава, Республика Польша) выступил с докладом «Мембраны с наномодифицированными поверхностями для искусственных органов». Доклад «Применение магнитных частиц в медицине» представил W.H.E. Schütt (Кремс, Австрия).

С лекцией «Мост к трансплантации сердца: левожелудочковый аппарат вспомогательного кровообращения» выступил I. Knezevich (Любляна, Словения).

На семинаре «Трансплантация печени: от листа ожидания до выздоровления» были обсуждены ключевые вопросы ранжирования пациентов в листе ожидания. Выявлены наиболее уязвимые категории пациентов – дети, пациенты с новообразованиями. Дискуссия затронула роль трансплантации печени в лечении нерезентабельного метастатического поражения печени. Отдельную секцию посвятили обсуждению качества жизни реципиентов на отдаленных сроках после трансплантации. Значимая часть докладов, включая видеосекции, была посвящена конкретным техническим аспектам выполнения трансплантации печени. В частности, был продемонстрирован опыт лапароскопического изъятия правой доли

С докладом «К 45-летию Европейского общества искусственных органов (ESAO) и к 30-летию Международного центра биокибернетики (IBC)» выступил P. Ladyzynski (Варшава, Республика Польша)

H.J.H. Vienken (Гамбург, Германия) представил фильм-презентацию «Искусственные органы, от истоков до наших дней»

W.R. Piatkiewicz (Варшава, Республика Польша) выступил с докладом «Мембраны с наномодифицированными поверхностями для искусственных органов»

Доклад «Применение магнитных частиц в медицине» представил W.H.E. Schütt (Кремс, Австрия)

I. Knezevich (Любляна, Словения) выступил с лекцией «Мост к трансплантации сердца: левожелудочковый аппарат вспомогательного кровообращения»

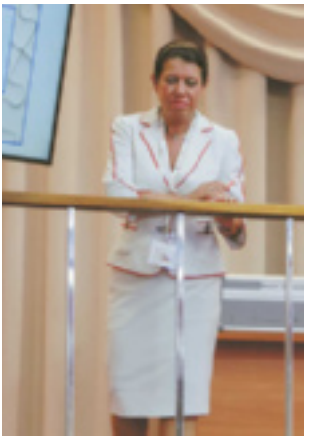
печени у живого родственного донора. Завершили секцию дискуссией об анестезиологических и хирургических аспектах контроля кровотечения при трансплантации печени.

Проведены заседания, посвященные малоинвазивным вмешательствам в трансплантации печени и почки, новым решениям в иммуносупрессивной терапии, трансплантации органов пациентам высокого риска.

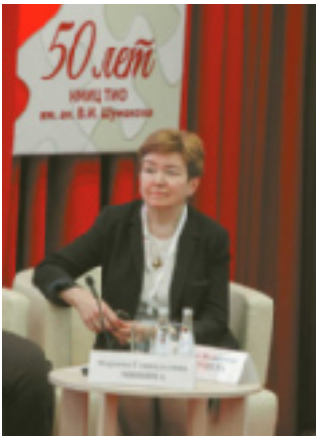
Состоялось награждение победителей конкурса на лучший постерный доклад.

Насыщенная программа конгресса включила более 90 научных докладов и выступлений, представленных ведущими российскими и зарубежными учеными и клиницистами, организаторами здравоохранения, в которых были затронуты вопросы, касающиеся нормативно-правого регулирования, медицинских, этических, организационных аспектов оказа-

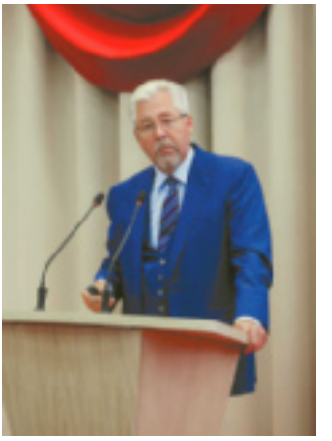
Ш.Р. Галеев (Волжский)



О.М. Цирульникова (Москва)



Н.Ф. Климушева (Екатеринбург)



А.В. Шабунин (Москва)

П.К. Яблонский (Санкт-Петербург)

О.О. Руммо (Республика Беларусь)

На конгрессе выступили ведущие ученые, врачи из различных регионов России

ния трансплантологической помощи и донорства органов в Российской Федерации. Участники конгресса обсудили современные научные и образовательные проблемы, среди которых использование передовых биомедицинских технологий, достижения регенеративной медицины и клеточных технологий, создание систем вспомогательного кровообращения и искусственных органов.

В программу конгресса были включены учебные мероприятия Национальной школы трансплантологии. Участники получили свидетельства государственного образца, подтверждающие зачисление 12 зачетных единиц в рамках системы непрерывного медицинского образования.

Все доклады, представленные на конгрессе, продемонстрировали высокую научную подготовленность участников. Участники конгресса 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 конгресса 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.

Материалы Четвертого российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов»

В 2019 году состоялся еще один замечательный юбилей: исполнилось 20 лет со дня основания в НИИ трансплантологии по инициативе академика Валерия Ивановича Шумакова профильного научно-практического журнала. И сегодня «Вестник трансплантологии и искусственных органов» не только входит в действующий Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, но и включен в международные базы данных: Web of Science и Scopus. В 2019 году «Вестник» сделал еще один важный шаг – со второго полугодия начался выпуск англоязычной версии журнала.

После закрытия Конгресса состоялись заседания профильной комиссии по трансплантологии Министерства здравоохранения Российской Федерации и координационного совета ОООТ «Российское трансплантологическое общество».

III. ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019 ГОДУ (XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества)

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019 ГОДУ (XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества)

Готье С.В., Хомяков С.М.

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 2009–2019 гг. [1–10].

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 существующего положения дел в трансплантологии, проблем, тенденций и перспектив дальнейшего развития данной отрасли здравоохранения.

С 2019 г. регистр также оказался востребован для осуществления мониторинга реализации ведомственной целевой программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации», утвержденной приказом Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365.

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 и листы ожидания

На 31 декабря 2019 года в РФ функционировали 58 центров трансплантации органов (в 2018 г. – 60), из которых трансплантация почки осуществлялась в 46, трансплантация печени – в 31, трансплантация сердца – в 17, трансплантация поджелудочной железы – в 2, трансплантация легких – в 3.

Из 58 функционирующих центров трансплантации: 21 – учреждения федерального подчинения, включая 13 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 5 учреждений Федерального медико-биологического агентства; 1 учреждение Министерства обороны Российской Федерации; 37 – учреждения субъектов РФ.

Вклад центров трансплантации с учетом их ведомственной принадлежности в программы трансплантации почки, печени и сердца в РФ в 2019 году представлен на рис. 1.

Основной вклад в программы трансплантации в РФ вносят медицинские организации субъектов РФ и национальные медицинские исследовательские центры Минздрава России.

62,7% от общего числа трансплантаций почки, 53,1% трансплантаций печени, 18,5% трансплантаций сердца в России выполняются медицинскими организациями субъектов РФ.

21,7% от общего числа трансплантаций почки, 29,1% трансплантаций печени, 76,1% трансплантаций сердца в России выполняются национальными медицинскими исследовательскими центрами Минздрава России.

15,7% от общего числа трансплантаций почки, 17,8% трансплантаций печени, 5,4% трансплантаций сердца в России приходится на остальные центры трансплантации.

Действующие в РФ центры трансплантации (58) расположены в 32 субъектах РФ с общим населением 99,5 млн человек, из них в Москве и Московской области работает 13 центров, в Санкт-Петербурге и Ленинградской области – 7 центров (рис. 2).

53 субъекта РФ с населением 47,3 млн человек не имеют на своей территории работающих центров трансплантации, несмотря на существующую потребность в трансплантации органов (это прежде всего пациенты, получающие заместительную почечную терапию) и неиспользуемый ресурс донорских органов [11].

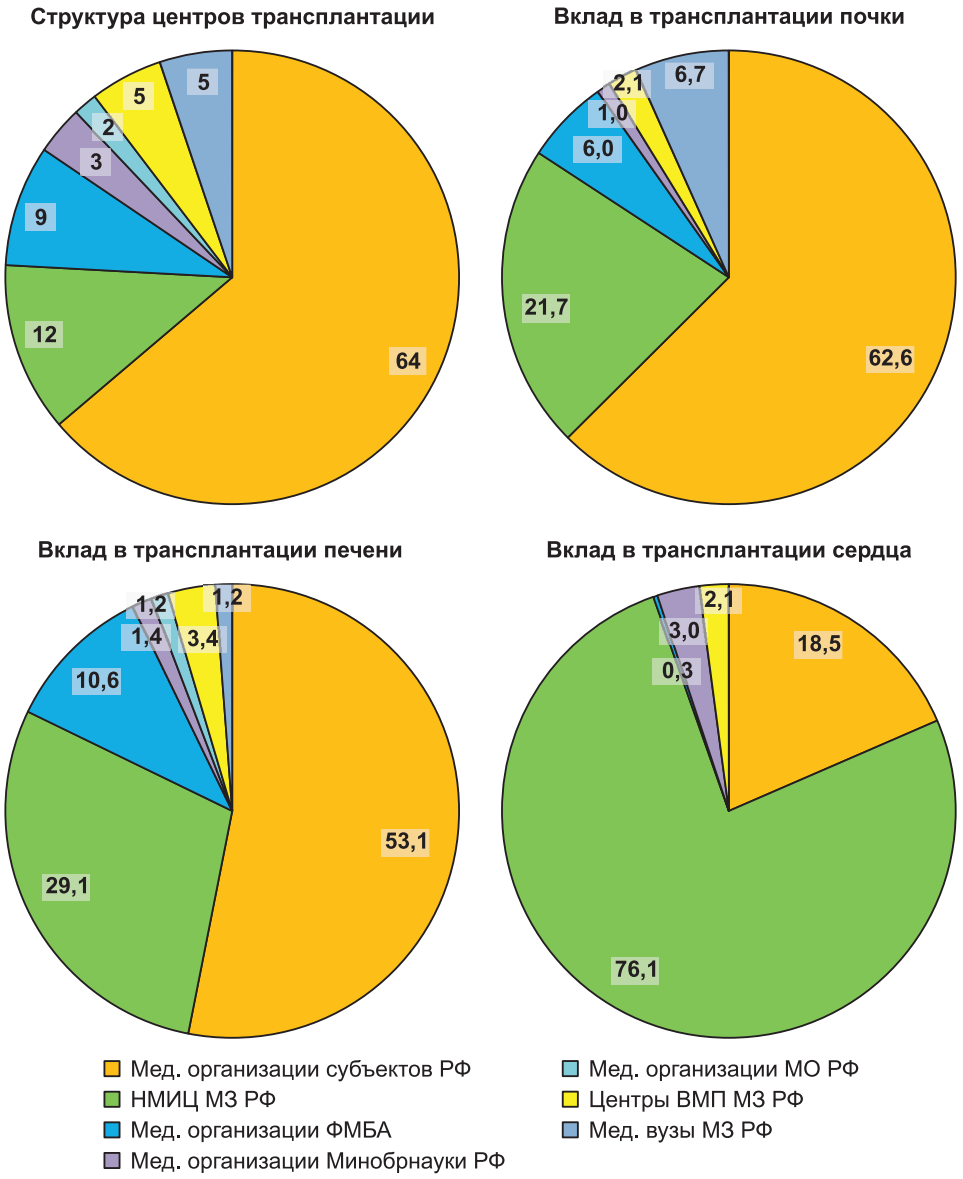


Рис. 1. **Вклад центров трансплантации с учетом их ведомственной принадлежности в программы трансплантации почки, печени и сердца в РФ в 2019 году, %**

Трансплантационная активность центров в субъектах РФ существенно различается, значительная часть населения страны по-прежнему проживает в регионах с низкой доступностью медицинской помощи по трансплантации органов (рис. 3).

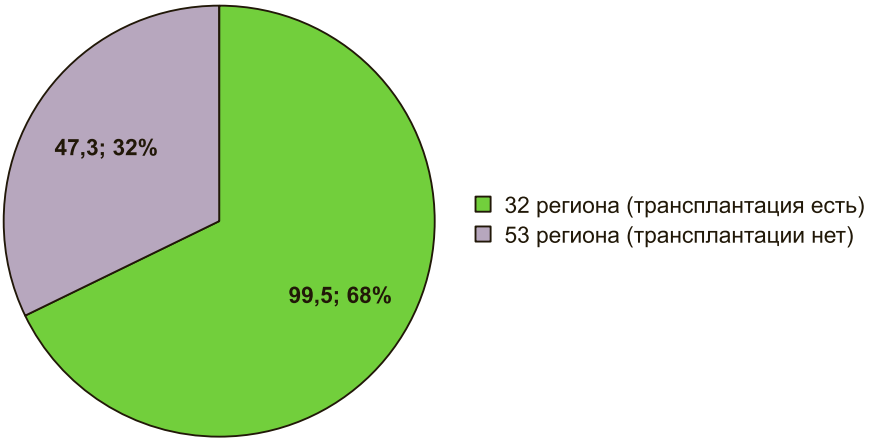


Рис. 2. **География центров трансплантации органов в РФ в 2019 году**

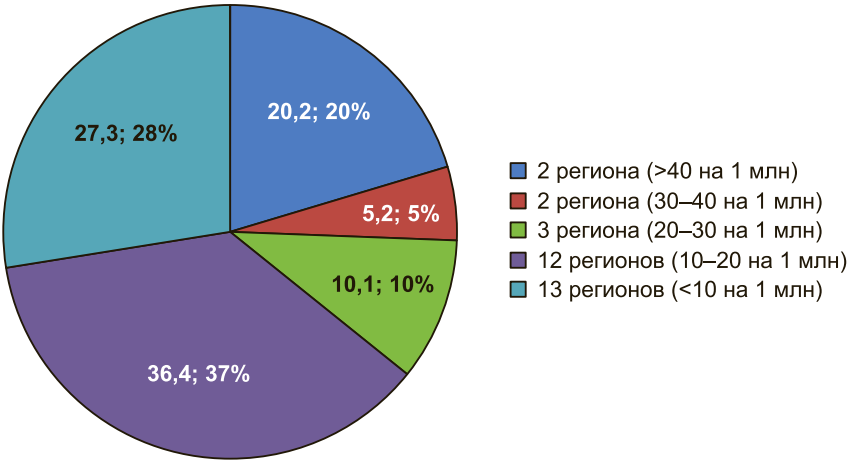


Рис. 3. **Численность населения РФ, проживающего в регионах с разной доступностью медицинской помощи по трансплантации органов**

По мере расширения географии трансплантационных программ в России вектор управленческих решений в целях повышения доступности и качества трансплантологической помощи для населения будет смещаться от экстенсивного тиражирования таких программ в субъекты РФ к повышению эффективности уже существующих программ. При этом потенциал для экстенсивного тиражирования трансплантационных программ в субъекты РФ также еще не исчерпан.

В табл. 1 представлены данные о числе потенциальных реципиентов в листах ожидания в центрах трансплантации.

Таблица 1

Листы ожидания трансплантации органов в субъектах РФ в 2019 году

Федеральный округ, регион, численность населения в 2019 г. (млн чел.)* Вид трансплантации	Российская Федерация	ЦФО					ЮФО			СКФО	СЗФО		СФО						УФО				ПФО									ДФО
		Москва и Московская область	Белгородская область	Воронежская область	Рязанская область	Тульская область	Краснодарский край	Волгоградская область	Ростовская область	Ставропольский край	Санкт-Петербург и Ленинградская область	Архангельская область без Ненецкого АО	Новосибирская область	Кемеровская область	Иркутская область	Омская область	Алтайский край	Красноярский край	Свердловская область	Тюменская область без автономных округов	Ханты-Мансийский АО – Югра	Челябинская область	Самарская область	Саратовская область	Нижегородская область	Республика Татарстан	Республика Башкортостан	Оренбургская область	Пермский край	Ульяновская область	Республика Саха (Якутия)
	146,8	**12,6**	**1,5**	**2,3**	**1,1**	**1,5**	**5,6**	**2,5**	**4,2**	**2,8**	**5,4**	**1,1**	**2,8**	**2,7**	**2,4**	**1,9**	**2,3**	**2,9**	**4,3**	**1,5**	**1,7**	**3,5**	**3,2**	**2,4**	**3,2**	**3,9**	**4,0**	**2,0**	**2,6**	**1,2**	**1,0**
		7,6									**1,8**																				
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
ПОЧКА																															
Число центров трансплантации	**46**	12	1	1	1	1	1	1	1	1	4	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2019 г.	**2053**	806	8	12	29	13	75	25	48	6	260	10	59	72	25	42	22	62	30	12	42	12	61	33	71	78	44	30	26	38	12
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.	**6878**	2335	54	111	46	13	393	133	127	6	375	70	146	182	74	102	111	179	253	97	153	150	272	129	502	293	241	104	117	38	72

Продолжение табл. 1

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
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.	**5339**	1584	42	95	32	10	356	110	92	0	262	66	104	109	51	98	90	140	210	68	140	137	226	108	475	254	197	78	112	31	62
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.	**62**	15	4	2	3	1	1	2	1	0	5	0	2	0	1	0	4	2	0	3	1	1	2	2	3	0	4	1	0	2	0
ПЕЧЕНЬ																															
Число центров трансплантации	**31**	6	1	0	1	0	2	0	1	1	4	0	1	1	1	1	1	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2019 г.	**889**	457	2	0	31	0	22	0	66	2	43	0	35	18	20	5	8	25	29	0	7	4	6	0	44	48	15	0	0	0	2
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.	**2060**	665	69	0	31	0	74	0	157	2	247	0	79	72	20	5	44	45	127	0	7	29	14	0	196	62	95	0	0	0	20
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.	**1288**	238	66	0	5	0	46	0	116	0	201	0	35	59	1	4	42	25	97	0	3	27	2	0	179	41	85	0	0	0	16
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.	**170**	51	0	0	4	0	15	0	24	0	11	0	4	5	5	0	0	5	15	0	0	1	8	0	5	8	6	0	0	0	3
СЕРДЦЕ																															
Число центров трансплантации	**17**	4	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2019 г.	**303**	133	4	0	0	0	43	0	9	0	34	0	19	16	0	0	7	9	14	0	0	1	0	0	0	8	6	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.	**789**	317	14	0	0	0	101	0	25	0	70	0	49	67	0	0	9	35	50	0	0	10	0	0	0	16	26	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.	**405**	80	12	0	0	0	88	0	17	0	38	0	25	46	0	0	7	18	34	0	0	8	0	0	0	11	21	0	0	0	0

Окончание табл. 1

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
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.	**53**	10	1	0	0	0	2	0	2	0	7	0	9	11	0	0	0	3	5	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА																															
Число центров трансплантации	**3**	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2019 г.	**14**	10	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.	**110**	106	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.	**100**	97	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.	**0**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ЛЕГКИЕ																															
Число центров трансплантации	**3**	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2019 г.	**46**	45	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2019 г.	**80**	79	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.19 г.	**48**	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2019 г.	**7**	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0		0	0	0	0	0	0	0	0

* http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2019.xls.

В листе ожидания трансплантации почки в течение 2019 г. в РФ состояло 6878 потенциальных реципиентов, то есть 13,7% от общего числа пациентов, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом (приблизительно 50 000). Из них 2053 были включены в лист ожидания в 2019 г. впервые. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации почки состояли 2335 потенциальных реципиентов (33,9% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации почки в РФ в 2019 г. составил 0,9% (62 пациента).

В листе ожидания трансплантации печени в течение 2019 г. состояло 2060 потенциальных реципиентов, из них 889 были включены в лист ожидания впервые в 2019 году. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации печени состояло 665 потенциальных реципиентов (32,3% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации печени в РФ в 2019 г. составил 8,2% (170 пациентов).

В листе ожидания трансплантации сердца в течение 2019 г. состояло 789 потенциальных реципиентов, из них 303 были включены в лист ожидания впервые в 2019 году. В Москве в листе ожидания трансплантации сердца состояло 317 потенциальных реципиентов (40,2% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации сердца в России составил 6,7% (53 пациента).

Динамика показателей, связанных с листами ожидания трансплантации органов, в РФ в период с 2012-го по 2019 г. представлена в табл. 2.

В период 2012–2019 гг. в РФ наблюдается увеличение числа пациентов в листах ожидания трансплантации почки почти в 2 раза, печени – в

Таблица 2

Показатели, связанные с листом ожидания трансплантации органов, в РФ в период с 2012-го по 2019 г.

Показатель	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число пациентов в листе ожидания трансплантации почки	3276	4172	4636	4167	4818	5401	6219	6878
Средний срок ожидания, лет	4,4	5,6	5,5	5,5	5,7	5,5	4,6	4,7
Смертность в листе ожидания, %	2,5	3,0	1,2	2,0	1,6	1,4	0,9	0,9
Число пациентов в листе ожидания трансплантации печени	488	765	949	1062	1260	1535	1830	2060
Средний срок ожидания, лет	3,5	5,0	5,4	5,5	5,5	5,0	3,6	3,5
Смертность в листе ожидания, %	11,9	8,8	9,3	10,8	6,7	9,2	8,4	8,2

Окончание табл. 2

Показатель	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число пациентов в листе ожидания трансплантации сердца	399	402	428	434	497	692	823	789
Средний срок ожидания, лет	3,0	2,5	2,6	2,4	2,3	2,7	2,9	2,3
Смертность в листе ожидания, %	7,7	12,4	10,5	9,2	7,4	6,1	5,8	6,7

4,2 раза и сердца – в 2 раза, при этом средние сроки ожидания трансплантации органов практически не изменились. Смертность в листах ожидания трансплантации органов, наоборот, снизилась на 64,0% для почки, на 31,1% для печени, на 13,0% для сердца.

На основе данных о числе пациентов в листах ожидания трансплантации почки и о трансплантационной активности медицинских организаций в 2019 году был выполнен расчет сроков ожидания трансплантации почки в регионах РФ (рис. 4).

Длительные сроки ожидания трансплантации почки, как правило, указывают на низкую активность донорской и трансплантационной про-

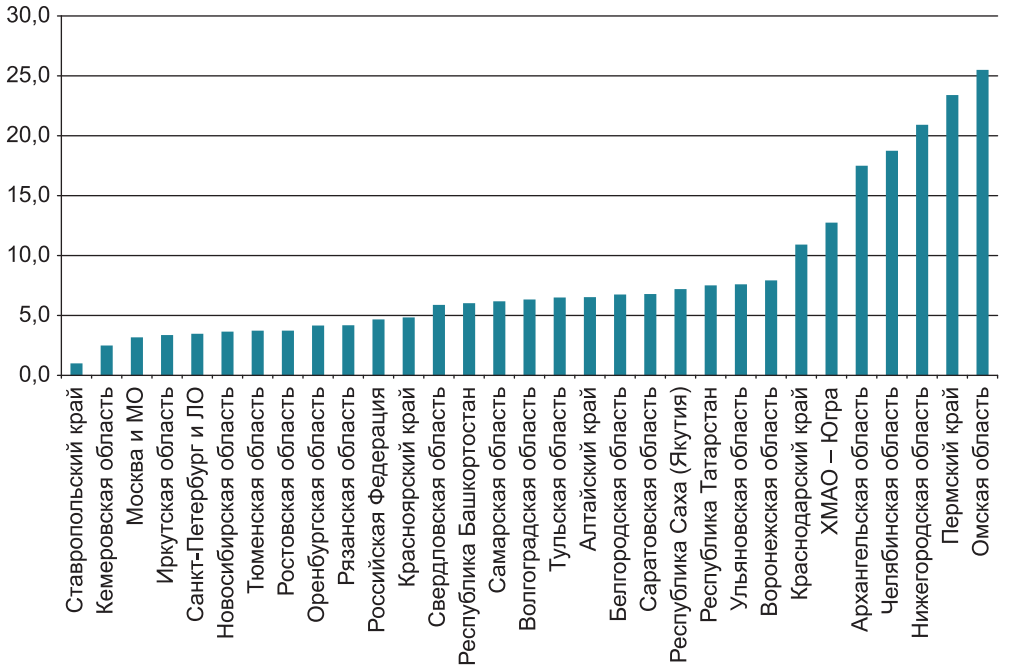


Рис. 4. **Расчетный срок ожидания трансплантации почки в регионах РФ в 2019 году, лет**

грамм в регионе и(или) на недостаточную работу с листом ожидания. Негативные последствия от избыточного листа ожидания вполне прогнозируемы – это увеличение доли пациентов (реципиентов) с сопутствующими заболеваниями и осложнениями заместительной почечной терапии, с дополнительными рисками при их лечении методом трансплантации почки, удорожании стоимости такого лечения. Кроме того, это существенные финансовые затраты на длительное медицинское и лекарственное сопровождение пациентов в листе ожидания.

Отсутствие достаточного числа пациентов в листе ожидания мешает оптимальному иммунологическому подбору пары «донор–реципиент», создает риски неиспользования пригодного для трансплантации органа по причине отсутствия реципиента, а также не позволяет обосновать и спланировать потребность в медицинской помощи по трансплантации почки.

В 2019 году в России было выполнено 2427 пересадок органов, или 16,5 на 1 млн населения, из них 227 – детям (в 2018 г. – 2193, или 14,9 на 1 млн населения), табл. 3 и 4.

Таблица 3

Донорство и трансплантация органов в РФ в 2019 году

Показатель	Количество (абс.)	Показатель на 1 млн населения*
Донорство органов		
Всего доноров органов	1062	7,2
Посмертные доноры	732	5,0
Живые (родственные) доноры	330	2,2
Трансплантация органов		
Всего пересажено органов, *из них несовершеннолетним*	2427 227	16,5 1,5
Почка, в т. ч. трупная от живого донора *из них несовершеннолетним*	1473 1290 183 101	10,0 8,8 1,2 0,7
Печень, в т. ч. трупная от живого донора *из них несовершеннолетним*	584 437 147 113	4,0 3,0 1,0 0,8
Сердце *из них несовершеннолетним*	335 11	2,3 0,1
Поджелудочная железа	10	0,1
Легкие *из них несовершеннолетним*	23 2	0,2 0,0

* – Численность населения РФ в 2019 г. – 146,8 млн чел. (http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2019.xls).

Таблица 4

Трансплантационная активность центров РФ в 2019 году

№	Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Всего	Почка всего	Почка трупная	Почка родственная	Печень всего	Печень трупная	Печень родственная	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Комплекс «сердце–легкие»	Тонкая кишка
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	**646**	**240**	172	68	**170**	85	85	**212**	**6**	**16**	**2**	**0**
2	«Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина» – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	**53**	**53**	39	14	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, ЦФО	**31**	**31**	31	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, ЦФО	**23**	**15**	7	8	**8**	0	8	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
5	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	**59**	**14**	11	3	**45**	15	30	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, ЦФО	**3**	**0**	0	0	**0**	0	0	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	**3**	**3**	3	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
8	ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, ЦФО	**23**	**23**	2	21	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
9	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	**75**	**50**	50	0	**25**	25	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
10	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	**354**	**230**	229	1	**103**	103	0	**12**	**3**	**6**	**0**	**0**
11	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	**3**	**3**	3	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
12	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	**74**	**49**	47	2	**25**	17	8	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
13	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Московская область, ЦФО	**26**	**25**	18	7	**0**	0	0	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
14	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	**12**	**8**	8	0	**3**	3	0	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
15	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	**14**	**14**	14	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
16	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, ЦФО	**2**	**2**	2	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
17	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань, ЦфО	**13**	**11**	11	0	**2**	2	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
18	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, СКФО	**8**	**6**	6	0	**2**	2	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
19	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	**58**	**36**	32	4	**11**	11	0	**11**	**0**	**0**	**0**	**0**
20	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	**2**	**0**	0	0	**2**	2	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
21	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	**21**	**21**	20	1	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
22	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	**57**	**34**	34	0	**17**	16	1	**6**	**0**	**0**	**0**	**0**
23	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	**20**	**0**	0	0	**20**	20	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
24	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	**25**	**0**	0	0	**0**	0	0	**25**	**0**	**0**	**0**	**0**
25	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	**51**	**46**	36	10	**4**	4	0	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**
26	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	**46**	**41**	41	0	**4**	4	0	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
27	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	**18**	**18**	18	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
28	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, СЗФО	**7**	**0**	0	0	**7**	7	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
29	СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, СЗФО	**3**	**3**	3	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
30	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, СЗФО	**4**	**4**	4	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
31	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	**11**	**10**	4	6	**1**	1	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
32	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	**15**	**0**	0	0	**0**	0	0	**15**	**0**	**0**	**0**	**0**
33	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	**80**	**40**	36	4	**40**	29	11	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
34	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	**10**	**0**	0	0	**0**	0	0	**10**	**0**	**0**	**0**	**0**
35	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	**73**	**73**	73	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
36	МБУЗ «Городская клиническая больница им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, СФО	**11**	**0**	0	0	**11**	11	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
37	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	**36**	**22**	22	0	**14**	14	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
38	ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, Омск, СФО	**1**	**0**	0	0	**1**	1	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
39	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск, СФО	**4**	**4**	4	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
40	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Алтайский край (Барнаул), СФО	**21**	**17**	16	1	**2**	2	0	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**
41	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, СФО	**7**	**0**	0	0	**0**	0	0	**7**	**0**	**0**	**0**	**0**
42	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, СФО	**29**	**25**	24	1	**4**	4	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
43	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, СФО	**30**	**12**	12	0	**11**	10	1	**7**	**0**	**0**	**0**	**0**
44	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	**69**	**43**	41	2	**15**	15	0	**11**	**0**	**0**	**0**	**0**
45	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	**10**	**8**	8	0	**1**	1	0	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
46	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, УФО	**26**	**26**	26	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
47	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, УФО	**16**	**12**	10	2	**4**	4	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
48	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	**47**	**44**	44	0	**3**	3	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
49	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, ПФО	**8**	**8**	0	8	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
50	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, ПФО	**11**	**11**	11	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
51	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	**36**	**24**	22	2	**12**	9	3	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
52	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	**52**	**39**	30	9	**13**	13	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
53	ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, ПФО	**4**	**0**	0	0	**0**	0	0	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**
54	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	**44**	**40**	40	0	**4**	4	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
55	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	**7**	**0**	0	0	**0**	0	0	**7**	**0**	**0**	**0**	**0**
56	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, ПФО	**5**	**5**	0	5	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
57	ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова», Ульяновск, ПФО	**5**	**5**	5	0	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
58	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	**25**	**25**	21	4	**0**	0	0	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Всего за 2019 год		**2427**	**1473**	**1290**	**183**	**584**	**437**	**147**	**335**	**10**	**23**	**2**	0

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи в 2019 г. за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», было выполнено 2119 (87,3%) трансплантаций органов (в 2018 г. – 1732, или 79,0%), рис. 5.

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 29,0%.

В 2019 году в выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» участвовали 56 (96,5%) из 58 центров трансплантации.

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2019 году составили:

– для трансплантации почки, поджелудочной железы, почки и поджелудочной железы, тонкой кишки, легких – 923,200 тыс. руб.;
– для трансплантации сердца, печени – 1171,200 тыс. руб.;
– для трансплантации комплекса «сердце–легкие» – 1673,420 тыс. руб.

(Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506).

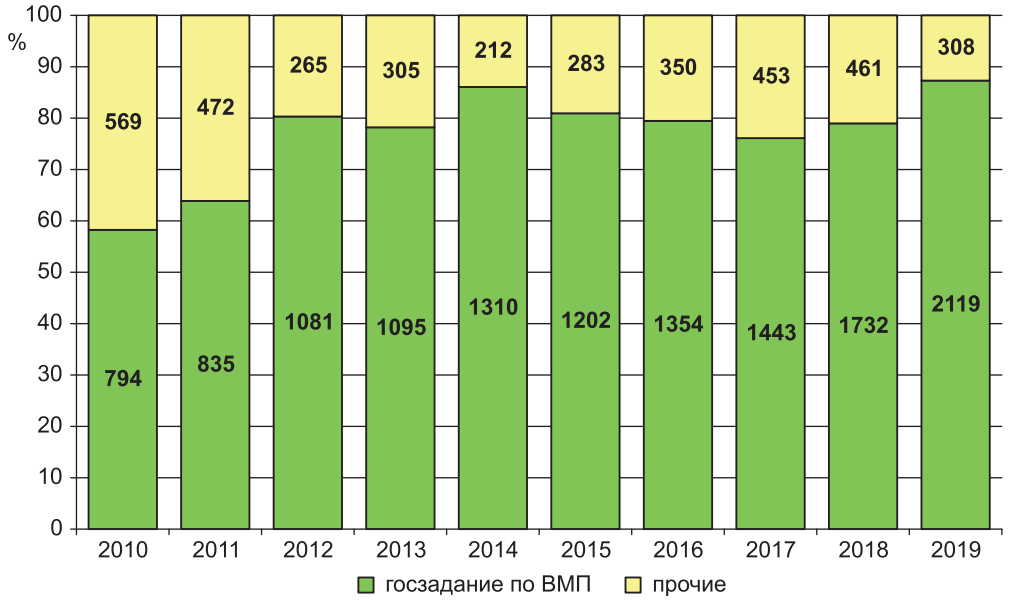


Рис. 5. **Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2019 г.**

Донорство органов

В 2019 году донорские программы осуществлялись в 31 (из 85) субъекте РФ с населением 96,9 млн человек. В Пермском крае выполнялись только трансплантации почки от живого родственного донора.

Число эффективных посмертных доноров в 2019 г. составило 732, или 5,0 на 1 млн населения, это на 93 донора больше, чем в 2018 г. (639), табл. 5.

На долю Москвы и Московской области в 2019 г. приходится 43,4% (318) эффективных доноров (в 2018 г. – 44,7%, 286).

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (96,9 млн), составила 7,5 на 1 млн населения.

Наиболее высокие показатели донорской активности наблюдались в Москве (22,0), Кемеровской области (14,8), Рязанской области (11,8), Санкт-Петербурге (9,8), Тюменской области (8,7), Новосибирской области (8,2), Самарской области (7,8), Иркутской области (6,7). Низкий уровень донорской активности в 2019 г. показали Омская область (1,1; спад), Челябинская область (1,1; спад) Ставропольский край (1,1; начало программы), Тульская область (1,3; начало программы), табл. 6.

В 2019 г. донорские программы регионов показывали разнонаправленную динамику (табл. 7).

В 17 регионах число эффективных доноров в 2019 г. увеличилось, суммарно на 146 доноров. Существенный рост донорской активности наблюдался в Москве (+59), Санкт-Петербурге (+19), Рязанской области (+11), Республике Татарстан (+11), Кемеровской области (+10), Иркутской области (+9).

В 5 регионах число эффективных доноров в 2019 г. снизилось, суммарно на 48. Существенное снижение донорской активности наблюдалось в Московской области (–27), Красноярском крае, включая программу ФМБА (–11), и Ленинградской области (–8).

В 2019 году продолжилось расширение практики констатации смерти мозга. Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 692 (в 2018 г. – 601), их доля в общем пуле эффективных доноров составила 94,5% (в 2018 г. – 94,0%), рис. 6.

В 25 субъектах РФ донорские программы работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга» (в 2018 г. – 24 донорская программа). При этом в стране отсутствуют донорские программы, не использующие протокол диагностики смерти человека на основании диагноза «смерть мозга».

Низкая доля доноров со смертью мозга в донорской программе Кемеровской области – 47,5% (в 2018 г. – 36,7%) не соответствует современному уровню развития технологий и не обеспечивает эффективного использования донорского ресурса, в связи с чем нуждается в значительной

Таблица 5

Показатели, связанные с донорской активностью в регионах РФ в 2019 г.

№ пп.	Регион	Центр координации органного донорства, регион	Население (млн)	Число донорских баз	Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)		в т. ч. с диагнозом «смерть мозга» (абс., %)		в т. ч. мультиорганные доноры (абс., %)		Всего заготовлено органов	в т. ч. заготовлено почек	Коэффициент количество органов / количество доноров	Процент заготовленных почек
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	Москва	Московский координационный центр органного донорства, Москва (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»)	12,6	17	277	22,0	273	98,6	229	82,7	893	507	3,2	91,5
2	Московская область	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва	7,5	33	41	5,5	39	95,1	34	82,9	140	72	3,4	87,8

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3	Белгородская область	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород	1,5	1	4	2,7	4	100,0	4	100,0	12	8	3,0	100,0
4	Воронежская область	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	2,3	10	8	3,5	8	100,0	2	25,0	18	14	2,3	87,5
5	Тульская область	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула	1,5	1	2	1,3	2	100,0	2	100,0	5	4	2,5	100,0
6	Рязанская область	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань	1,1	1	13	11,8	13	100,0	11	84,6	39	24	3,0	92,3
7	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	5,6	2	23	4,1	23	100,0	11	47,8	54	30	2,3	65,2
8	Волгоградская область	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский	2,5	11	10	4,0	10	100,0	0	0,0	20	20	2,0	100,0
9	Ростовская область	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону	4,2	1	21	5,0	21	100,0	20	95,2	65	40	3,1	95,2
10	Ставропольский край	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь	2,8	1	3	1,1	3	100,0	3	100,0	9	6	3,0	100,0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
11	Санкт-Петербург	Центр органного и тканевого донорства, Санкт-Петербург (ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»)	5,4	14	53	9,8	47	88,7	40	75,5	143	86	2,7	81,1
12	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	1,8	1	7	3,9	7	100,0	3	42,9	16	12	2,3	85,7
13	Архангельская область	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич», Архангельск	1,1	1	5	4,5	5	100,0	4	80,0	12	8	2,4	80,0
14	Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	2,8	10	23	8,2	23	100,0	22	95,7	65	38	2,8	82,6
15	Кемеровская область	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	2,7	15	40	14,8	19	47,5	16	40,0	100	70	2,5	87,5
16	Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	2,4	1	16	6,7	16	100,0	14	87,5	36	22	2,3	68,8
17	Омская область	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск	1,9	2	2	1,1	2	100,0	2	100,0	6	4	3,0	100,0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
18	Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул	2,3	1	8	3,5	8	100,0	8	100,0	26	16	3,3	100,0
19	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск	2,9	12	13	4,5	13	100,0	11	84,6	33	17	2,5	65,4
20	Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	4,3	8	24	5,6	24	100,0	20	83,3	69	43	2,9	89,6
21	Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	3,5	1	4	1,1	4	100,0	2	50,0	11	8	2,8	100,0
22	Тюменская область	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень	1,5	1	13	8,7	13	100,0	5	38,5	31	26	2,4	100,0
23	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск	1,7	8	5	2,9	5	100,0	4	80,0	14	10	2,8	100,0
24	Самарская область	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗСР РФ, Самара	3,2	5	25	7,8	19	76,0	5	20,0	52	46	2,1	92,0
25	Саратовская область	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов	2,4	1	10	4,2	10	100,0	1	10,0	21	20	2,1	100,0

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
26	Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	3,2	9	12	3,8	12	100,0	12	100,0	32	22	2,7	91,7
27	Республика Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	3,9	2	15	3,8	15	100,0	13	86,7	47	30	3,1	100,0
28	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	4,1	12	24	5,9	24	100,0	7	29,2	51	40	2,1	83,3
29	Оренбургская область	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург	2,0	2	11	5,5	11	100,0	7	63,6	28	21	2,5	95,5
30	Республика Саха (Якутия)	ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск	1,0	1	3	3,0	3	100,0	1	33,3	5	4	1,7	66,7
31	Ведомственная программа ФМБА России	ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	–	28	1	–	1	100,0	1	100,0	4	2	4,0	100,0
32	Ведомственная программа ФМБА РФ	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск	–	5	16	–	15	93,8	10	62,5	42	24	2,6	75,0
		Всего	**146,8**	**218**	**732**	**5,0**	**692**	**94,5**	**524**	**71,6**	**2099**	**1294**	**2,9**	**88,4**

Таблица 6

Рейтинг регионов по донорской активности в 2019 году

Субъект РФ (регион)	Население в 2019 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения		Рейтинг	
		2019 г.	2018 г.	2019 г.	2018 г.
Москва	12,6	22,0	17,3	1	1
Кемеровская область	2,7	14,8	11,1	2	2
Рязанская область	1,1	11,8	1,8	3	25
Санкт-Петербург	5,4	9,8	6,3	4	7
Тюменская область	1,5	8,7	8,7	5	4
Новосибирская область	2,8	8,2	6,1	6	8
Самарская область	3,2	7,8	7,2	7	6
Иркутская область	2,4	6,7	2,9	8	22
Республика Башкортостан	4,1	5,9	4,9	9	11
Свердловская область	4,3	5,6	5,6	10	9
Оренбургская область	2,0	5,5	4,0	11	14
Московская область	7,5	5,5	9,1	12	3
Ростовская область	4,2	5,0	4,5	13	12
Архангельская область	1,1	4,5	4,5	14	13
Красноярский край*	2,9	4,5	5,5	15	10
Саратовская область	2,4	4,2	3,3	16	21
Краснодарский край	5,6	4,1	3,6	17	18
Волгоградская область	2,5	4,0	3,6	18	17
Ленинградская область	1,8	3,9	8,3	19	5
Республика Татарстан	3,9	3,8	1,0	20	28
Нижегородская область	3,2	3,8	3,8	21	16
Воронежская область	2,3	3,5	3,5	22	20
Алтайский край	2,3	3,5	3,5	23	19
Республика Саха (Якутия)	1,0	3,0	4,0	24	15
ХМАО – Югра	1,7	2,9	2,4	25	24
Белгородская область	1,5	2,7	2,7	26	23
Тульская область	1,5	1,3	–	27	–
Челябинская область	3,5	1,1	1,1	28	27
Ставропольский край	2,8	1,1	0,7	29	29
Омская область	1,9	1,1	1,6	30	26
Россия (85 субъектов РФ)	146,8	5,0	4,3	–	–

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

Таблица 7

Динамика числа посмертных доноров органов в период 2006–2019 гг.

№ пп.	Регион	2006	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019	
		Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	Число эффективных доноров	Изменение за год (абс.)	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
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
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
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
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
5	Тульская область																										2	+2
6	Рязанская область																								2	+2	13	+11
7	Краснодарский край						3	+3	39	+36	52	+13	42	–10	41	–1	23	–18	25	+2	24	–1	19	–5	20	+1	23	+3
8	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
9	Ростовская область																		1	+1	7	+6	13	+6	19	+6	21	+2
10	Ставропольский край																								2	+2	3	+1
11	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
12	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
13	Архангельская область																								5	+5	5	0

Окончание табл. 7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
14	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	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
16	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
17	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
18	Алтайский край														3	+3	5	+2	4	–1	4	0	8	+4	8	0	8	0
19	Красноярский край																3	+3	6	+3	18	+12	27	+9	16	прим.	13	–3
20	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
21	Челябинская область								6	+6	2	–4	7	+5	6	–1	10	+4	9	–1	11	+2	8	–3	4	–4	4	0
22	Тюменская область																						4	+4	13	+9	13	0
23	ХМАО – Югра																						3	+3	4	+1	5	+1
24	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
25	Саратовская область														4	+4	7	+3	7	0	7	0	7	0	8	+1	10	+2
26	Нижегородская область						7	+7	11	+4	12	+1	10	–2	8	–2	12	+4	10	–2	11	+1	10	–1	12	+2	12	0
27	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
28	Республика Башкортостан								2	+2	7	+5	14	+7	18	+4	19	+1	14	+5	20	+6	22	+2	20	–2	24	+4
29	Оренбургская область																		3	+3	8	+5	9	+1	8	–1	11	+3
30	Республика Саха (Якутия)																				2	+2	4	+2	4	0	3	–1
31	ФМБА, Москва														6	+6	11	+5	14	+3	16	+2	9	–7	5	–4	1	–4
32	ФМБА, Красноярск																								24	прим.	16	–8
	ИТОГО в РФ	**225**	**300**	**+75**	**364**	**+64**	**381**	**+17**	**487**	**+106**	**470**	**–17**	**412**	**–58**	**420**	**+8**	**465**	**+45**	**434**	**–31**	**499**	**+53**	**564**	**+65**	**638**	**+74**	**732**	**+94**

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

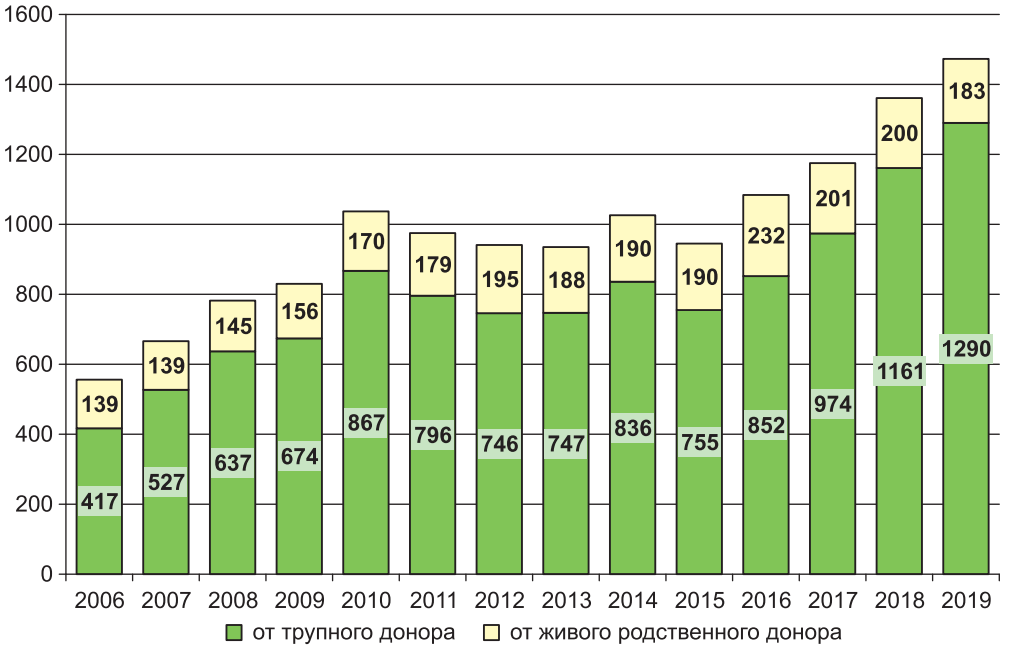


Рис. 6. **Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2019 гг.**

коррекции путем целенаправленного внедрения и контроля выполнения протокола диагностики смерти мозга.

В 2019 году всего было выполнено 524 мультиорганных изъятия, что больше, чем в 2017 г. (425); доля мультиорганных изъятий при этом составила 71,6% (2018 г. – 66,5%).

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров составил 263, или 50,2% от общего числа мультиорганных доноров в стране (в 2018 г. – 239 и 56,2%).

18 донорских программ были реализованы с высокой долей мультиорганных изъятий (более 70%), причем 6 из них – с результатом 100%.

Среднее количество органов, полученное от одного донора, осталось на уровне 2018 года и составило 2,9. Лучшие значения этого показателя наблюдались, как и прежде, в регионах, где проводится трансплантация экстраренальных органов и(или) осуществляется межрегиональная координация: Московская область (3,4), Алтайский край (3,3), Москва (3,2), Ростовская область (3,1), Республика Татарстан (3,1). Низкий показатель (1,7) зафиксирован в Республике Саха (Якутия) и в Волгоградской области (2,0).

В 2019 г. показатель заготовки и использования донорских почек составил 88,4% (в 2018 г. – 91,9%). В 17 регионах этот показатель находился в оптимальном диапазоне значений 90–100%, в 9 регионах между 80–90%

и в 4 программах составил менее 80% (Краснодарский край – 65,2%; Иркутская область – 68,8%; Красноярский край – 65,4%; Республика Саха (Якутия) – 66,7%).

В 2019 году число изъятий органов от живых родственных доноров составило 330, или 31,1% от общего числа изъятий 1062 (в 2018 г. – 364, или 36,3% от 1003).

Трансплантация почки

В 2019 году всего было выполнено 1473 трансплантации почки (10,0 на 1 млн населения), что больше, чем в предыдущие годы (рис. 7).

Трансплантации почки выполнялись в 46 центрах.

Число трансплантаций трупной почки в 2019 г. составило 1290, что на 129 (+11,1%) трансплантаций больше, чем в 2018 г. – 1161. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 183 (2018 г. – 200).

В табл. 8 и на рис. 8 представлены центры трансплантации почки, в которых было сделано наибольшее число пересадок почки по итогам 2019 года.

Активность центров трансплантации почки в 2019 г. широко варьировала, 5 центров выполнили более 50 операций каждый, от 30 до 50 операций за год выполнили 11 центров, еще 11 центров выполнили от 15 до 29 операций, остальные 19 центров – менее 15 трансплантаций почки.

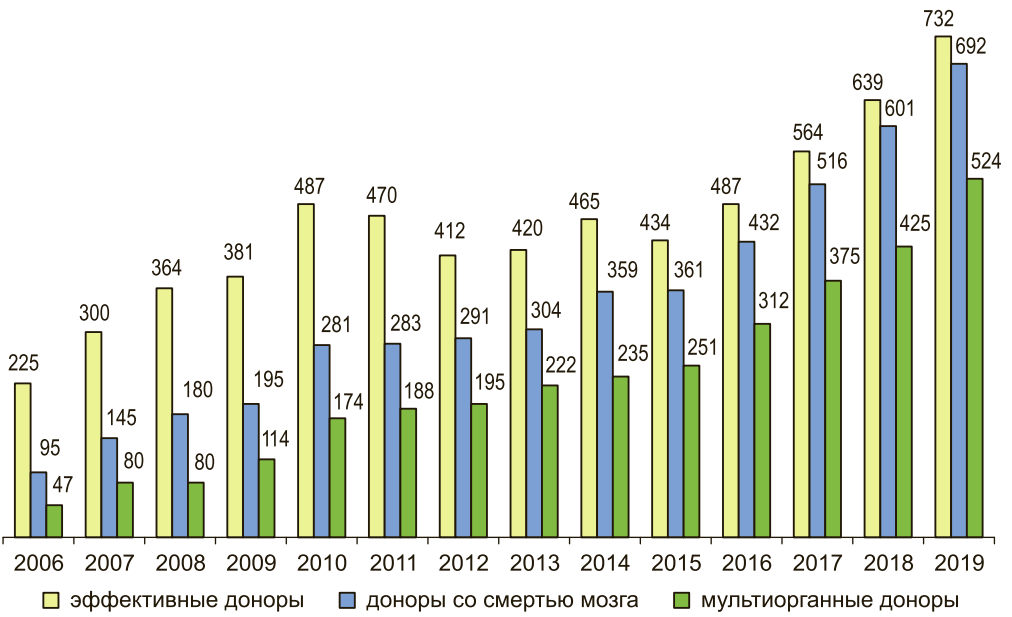


Рис. 7. **Трансплантация почки в РФ в 2006–2019 гг.**

На долю центров трансплантации почки Москвы и Московской области, а всего их 12, приходится половина – 50,0% (736) от всех трансплантаций почки, выполняемых в стране (в 2018 г. – 685, или 50,3%).

Из них 4 центра за год выполнили 50 и более трансплантаций почки – это НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (240), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (230), НМИЦ радиологии (53), ГКБ им. С.П. Боткина (50).

Таблица 8

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций почки	Число пересадок почки в 2019 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	240
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	230
3	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	73
4	Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	53
5	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	50
6	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	49
7	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	46
8	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	44
9	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	43
10	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	41
	ИТОГО	**869**
	59,0% от общего числа пересадок почки в РФ (1473)	

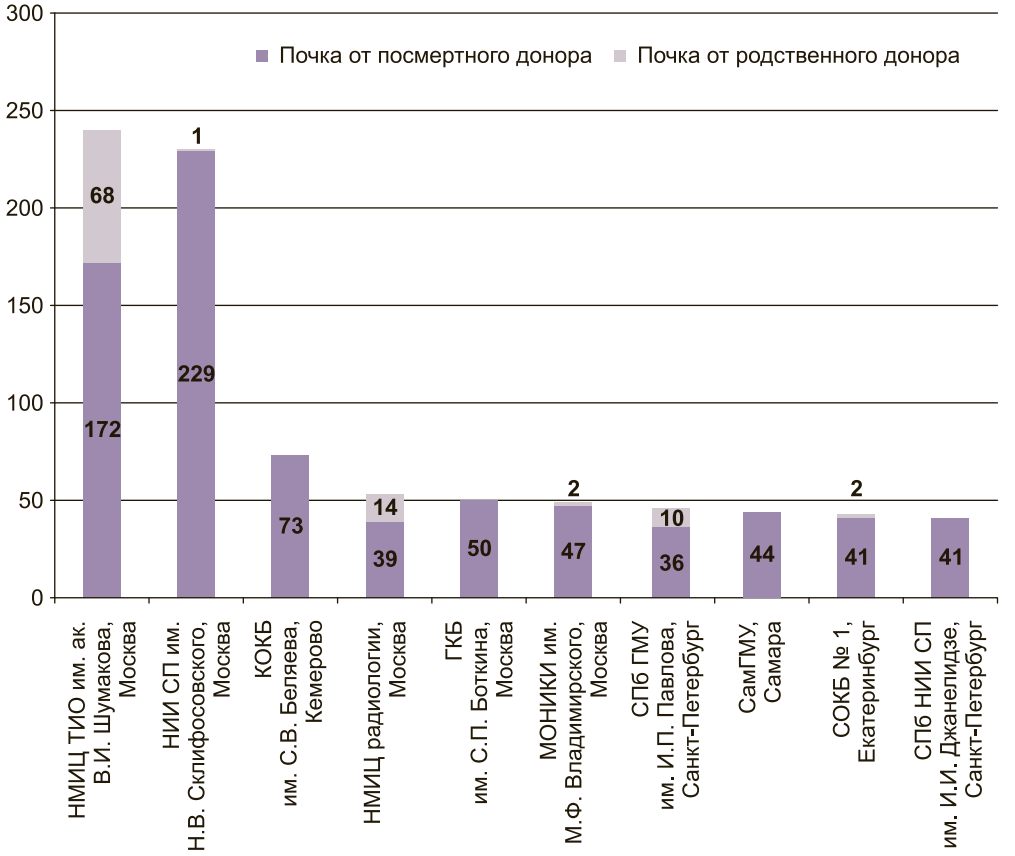


Рис. 8. **Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки**

В 2019 году 28 центров из 46 выполняли родственные трансплантации почки, всего было проведено 183 трансплантации (в 2018 г. – 200). На долю Москвы и Московской области приходится 8 центров, выполнивших в 2019 г. 124 родственные трансплантации почки, или 66,3% от общего числа родственных пересадок почки в России (в 2018 г. – 117 и 58,5%). 2 центра выполнили 20 и более родственных трансплантаций почки: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (68), НМИЦ здоровья детей (21). Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2019 г. составила 12,4% от общего числа трансплантаций почки (в 2018 г. – 14,7%).

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним) в 2019 г. выполнялись в 6 центрах, всего была проведена 101 пересадка почки (2018 г. – 89), из них 96 (95,0%) в Москве, в том числе в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (36), в РДКБ (31), в НМИЦ здоровья детей (23), рис. 9.

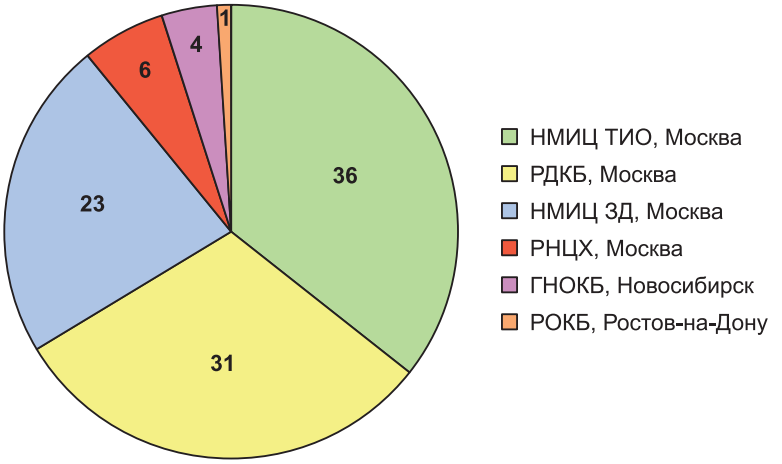


Рис. 9. **Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2019 году**

Трансплантация экстраренальных органов

В 2019 г. было выполнено 335 трансплантаций сердца (2,3 на 1 млн населения), из них 11 пересадок детям (несовершеннолетним), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2018 г. (282), +18,8%.

Трансплантации сердца выполнялись в 17 центрах.

На долю НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) приходится 63,3% (212) от общего числа трансплантаций сердца в РФ. Успешная программа трансплантации сердца в этом центре наряду с новыми программами продолжает определять общий положительный тренд увеличения числа пересадок сердца в стране в 2009–2019 гг.

В табл. 9 и на рис. 10 представлены центры трансплантации торакальных органов, в которых было сделано наибольшее число пересадок сердца и легких по итогам 2019 года.

Кроме НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в 2019 году еще 6 центров трансплантации выполнили 10 и более трансплантаций сердца – это НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) – 25, НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск) – 15, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва) – 12, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. Очаповского (Краснодар) – 11, СОКБ № 1 (Екатеринбург) – 11, НИИ КП ССЗ (Кемерово) – 10.

Трансплантации легких в 2019 г. выполнялись в 3 центрах трансплантации, всего было выполнено 23 пересадки (в 2018 г. – 25), из них 2 пересадки легких детям: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 16 пересадок легких, в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – 6 пересадок, СПГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) – 1. В 2019 г. в НМИЦ ТИО им. ак.

В.И. Шумакова также было сделано 2 трансплантации комплекса «сердце–легкие».

В 2019 г. всего было выполнено 584 трансплантации печени (4,0 на 1 млн населения), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2018 г. (505), +15,6%.

Трансплантации печени выполнялись в 31 центре.

В 2019 г. были открыты 2 новые программы трансплантации печени – в БУ «Окружная клиническая больница» (Ханты-Мансийск) сделано 4 трансплантации от посмертных доноров; в Рязанской областной клини-

Таблица 9

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций торакальных органов

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций сердца	Число пересадок сердца в 2019 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	214
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	25
3	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	15
4	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	12
5	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	11
6	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	11
7	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	10
8	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, СФО	7
9	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск, СФО	7
10	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	7
	ИТОГО	**319**
	94,7% от общего числа пересадок сердца в РФ (337)	

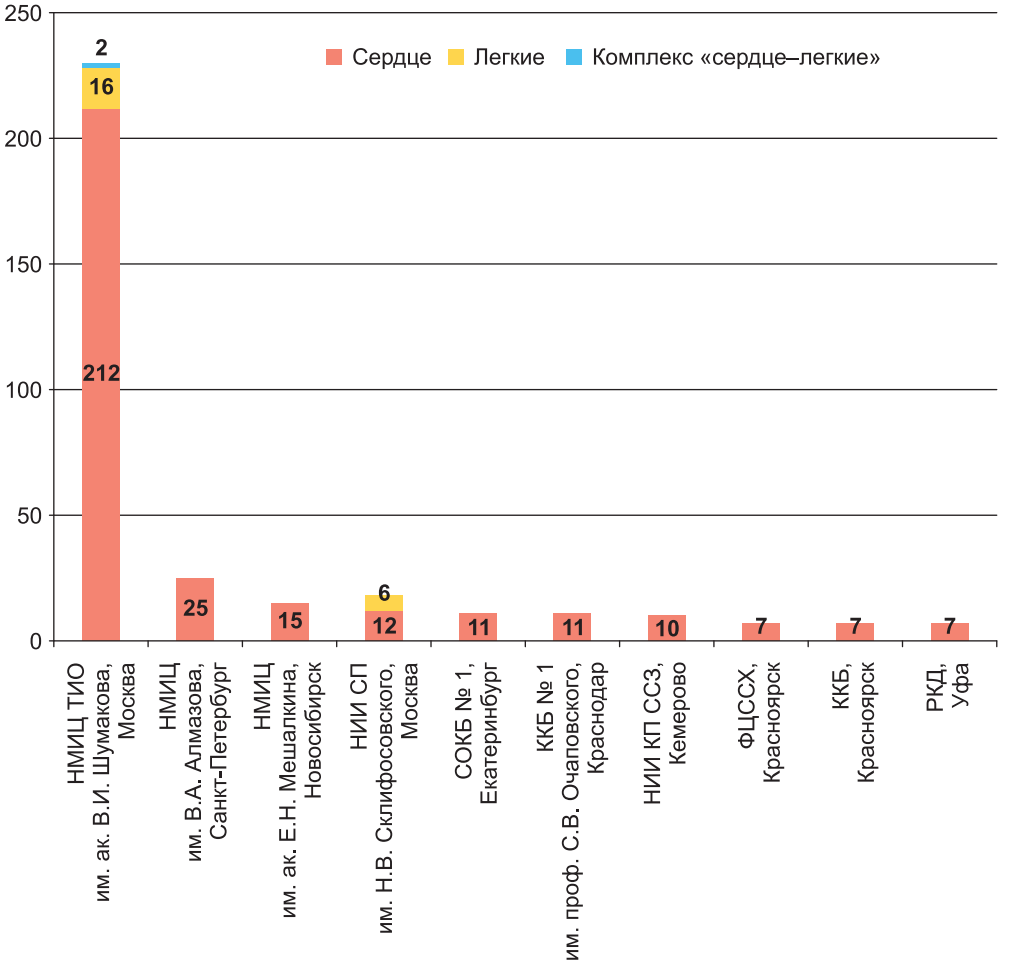


Рис. 10. **Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций торакальных органов**

ческой больнице (Рязань) сделано 2 трансплантации печени от посмертного донора.

Доля центров трансплантации Москвы (6) в трансплантации печени в 2018 г. составила 64,4% (376 пересадок); в 2018 г. – 68,7% (347 пересадка).

В табл. 10 и на рис. 11 представлены центры трансплантации печени, в которых было сделано наибольшее число пересадок печени по итогам 2019 года.

В 2019 г. 7 центров трансплантации выполнили 20 и более пересадок печени каждый: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (170), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (103), ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (45),

ГНОКБ (40), ГКБ им. С.П. Боткина (25); МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (25), РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова (20).

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 8 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 147 (25,2%). В 2018 г. было 9 центров, которые выполнили 164 родственные пересадки печени (32,5%).

В 2019 г. всего было выполнено 113 пересадок печени детям (в основном раннего возраста); в 2018 г. – 133. Трансплантации печени детям

Таблица 10

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени

Ранг	Центры – лидеры по числу трансплантаций печени	Число пересадок печени в 2019 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	170
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	103
3	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	45
4	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	40
5	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	25
6	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	25
7	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	20
8	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	17
9	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	15
10	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	14
	ИТОГО	**474**
	81,2% от общего числа пересадок печени в РФ (584)	

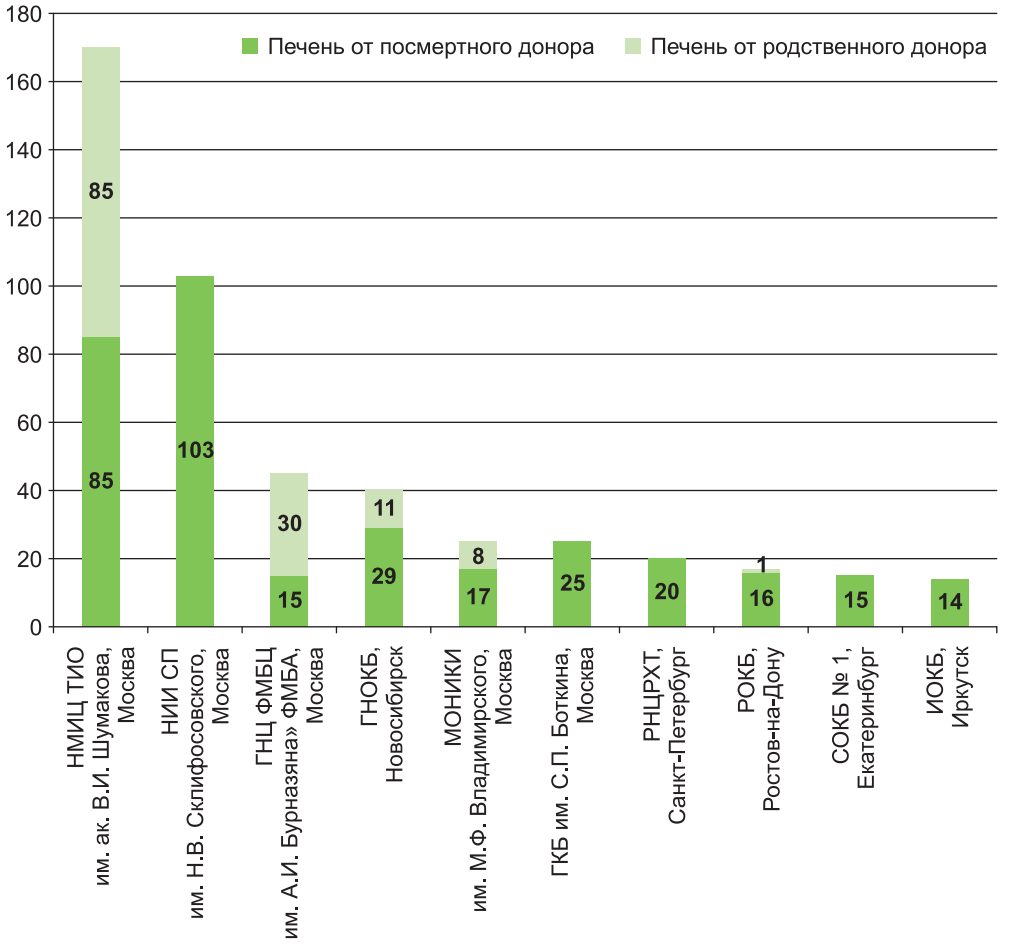


Рис. 11. **Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени**

выполнялись в 3 центрах: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (98), РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (8) и ГНОКБ (7), рис. 12.

Трансплантации поджелудочной железы в 2019 г. осуществлялись в 2 центрах трансплантации, всего было сделано 10 пересадок поджелудочной железы (в 2018 г. – 17), из них 9 вместе с почкой.

Число экстраренальных трансплантаций в 2019 г. составило 954, или 39,3% от общего числа трансплантаций 2427 (в 2018 – 832, или 37,9% от 2193). Вклад центров трансплантации Москвы и Московской области в трансплантацию экстраренальных органов остается определяющим и в 2019 г. составил 637 пересадок (66,8%); в 2018 г. – 593 (71,3%).

За период наблюдения с 2006 г. число трансплантаций экстраренальных органов в РФ увеличилось на 848 (в 9 раз), рис. 13.

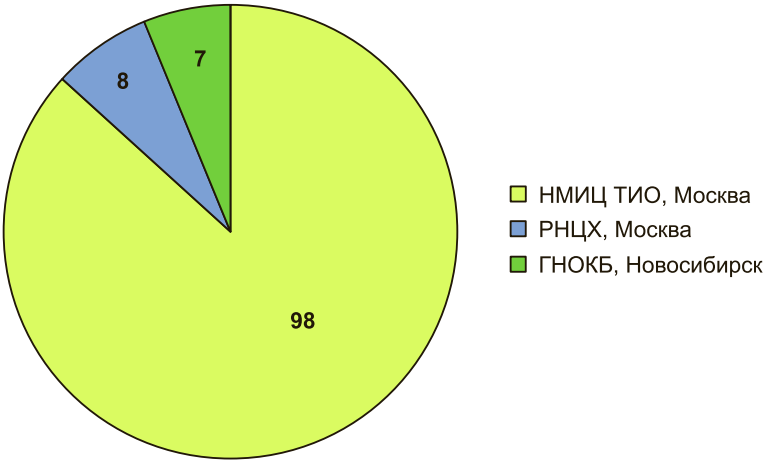


Рис. 12. **Трансплантация печени детям в 2019 году**

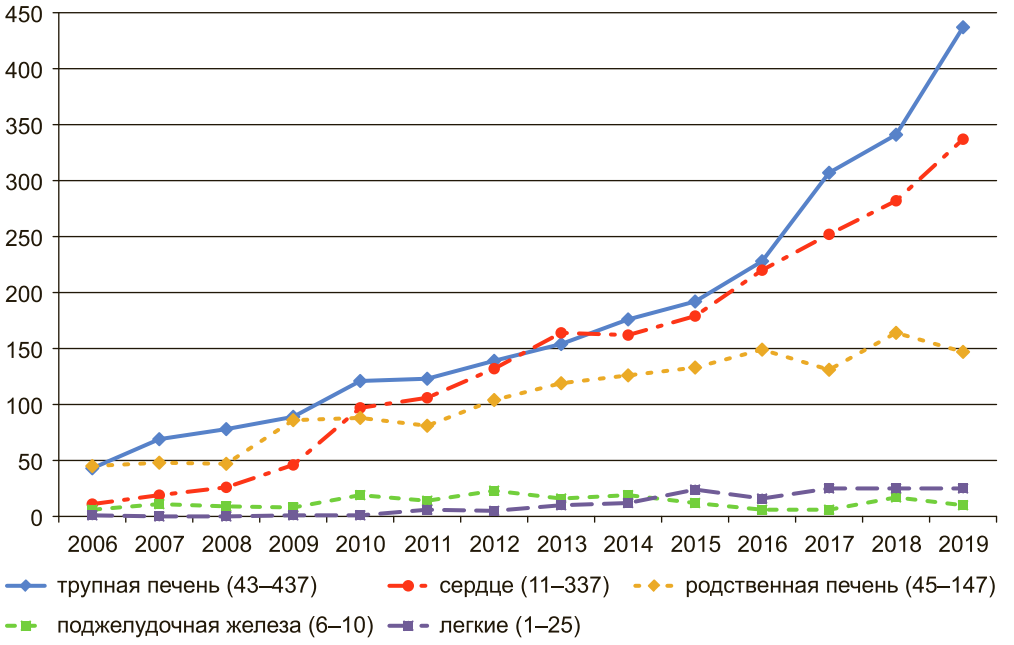


Рис. 13. **Трансплантация экстраренальных органов в 2006–2019 гг.**

Доля экстраренальных трансплантаций от общего числа трансплантаций увеличилась при этом на 23,3%.

В табл. 11 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2019 гг.

Таблица 11

Трансплантация органов в России в период 2006–2019 гг.

№ пп.	Орган	2006	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019	
		Абс. число	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год
1	Почка всего	556	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
2	в том числе трупная	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
3	от живого родственного 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
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
5	в том числе трупная	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
6	от живого родственного 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
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
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
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
10	Комплекс «сердце–легкие»										2	+2	2	0	1	–1	0	–1	0	0	0	0	0	0	3	+3	2	–1
11	Тонкая кишка														1	+1	1	0	0	–1	0	0	0	0	0	0	0	0
	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

Пациенты с трансплантированными органами

Сведения о числе пациентов с трансплантированными органами в РФ с 2013-го по 2019 г. из Федерального регистра Минздрава России (см. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р; Постановление Правительства РФ № 404 от 26.04.2012 г.) представлены в табл. 12.

Согласно данным Федерального регистра, в РФ в 2019 г. было 17 637 пациентов с трансплантированными органами (120,1 на 1 млн населения); из них после трансплантации почки – 11 880 (80,9 на 1 млн), после трансплантации печени – 3032 (20,6 на 1 млн), после трансплантации сердца – 1355 (9,2 на 1 млн).

С 2013 г. (за 7 лет) число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось на 7257 (84,8%).

Заключение

Итоги 2019 года продолжают тенденцию увеличения числа доноров и трансплантаций органов в России на 10–15% в год (в 2019 г. – 2427 трансплантаций). При этом потенциал как количественного, так и качественного развития донорских и трансплантационных программ в регионах РФ далеко не исчерпан, потребность населения в медицинской помощи методом трансплантации существенно превышает ее фактические объемы.

В прошедшем году проявились следующие особенности развития донорства и трансплантации органов в РФ.

Основной вклад в программы трансплантации почки, печени и сердца в РФ принадлежит медицинским организациям субъектов РФ (37) и национальным медицинским исследовательским центрам (7), то, как в них будут развиваться трансплантационные программы, будет определять общие тенденции развития донорства и трансплантации органов в стране.

67,8% населения проживает в регионах РФ, где так или иначе существует медицинская помощь по трансплантации органов, и это, безусловно, один из положительных результатов многолетнего поступательного развития отрасли, популяризации и внедрения метода трансплантации органов в регионах РФ. Вместе с тем 27,3 млн населения проживает в 13 регионах РФ с низкой доступностью медицинской помощи по трансплантации органов (менее 10 трансплантаций органов на 1 млн населения). Поэтому повышение трансплантационной активности в таких регионах РФ (Омская область, Челябинская область, Ставропольский край и др.) – одна из важных задач развития на ближайшие годы.

Более половины листов ожидания трансплантации органов в регионах РФ нуждается в ревизии и оптимизации по численности пациентов. Надлежащее оказание медицинской помощи по трансплантации органов

Таблица 12

Число пациентов с трансплантированными органами в РФ в 2013–2019 гг.

Код МКБ-Х	Число пациентов в регистре, чел.											
	2013	2014		2015		2016		2017		2018		2019	
		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
Z94.1 Наличие трансплантированного сердца	416	520	25,0	639	22,9	803	25,7	952	18,6	1164	22,3	1355	16,4
Z94.2 Наличие трансплантированного легкого	2	3	50,0	4	33,3	5	25,0	8	60,0	28	250,0	26	–7,1
Z94.4 Наличие трансплантированной печени	1150	1406	22,3	1649	17,3	1948	18,1	2152	10,5	2632	22,3	3032	15,2
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
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

начинается с этапа отбора пациентов в лист ожидания, при этом средние сроки ожидания трансплантации органов оказывают влияние как на прогноз трансплантации, так и на экономическую составляющую медицинской помощи. Запланированное на 2020 год включение в государственную систему учета донорских органов, доноров и реципиентов подсистемы для пациентов в листе ожидания трансплантации органов обеспечит прозрачность работы центров трансплантации с листами ожидания и будет способствовать повышению ее эффективности.

В России медицинская помощь по трансплантации органов в подавляющем большинстве случаев (2019 г. – 87,3%) оказывается за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация». Без адекватного увеличения объемов финансового обеспечения рост числа трансплантаций органов в РФ на 10–15% ежегодно, наблюдающийся в последние годы, нереален. Поэтому и для дальнейшего увеличения числа трансплантаций органов в регионах (в соответствии с реальной потребностью населения) фактор финансирования представляется определяющим наряду с фактором эффективного администрирования донорских и трансплантационных программ со стороны органов здравоохранения субъектов РФ.

Существенное различие донорской и трансплантационной активности в регионах РФ, наблюдающееся в 2019 году, неустойчивое развитие в динамике лет, зависящее от целого ряда субъективных факторов, подтверждают актуальность двух задач развития: во-первых, повышение и выравнивание по регионам РФ уровня донорской и трансплантационной активности; во-вторых, повышение устойчивости программ к субъективным и иным факторам. Успешные организационные модели для внедрения в регионы в РФ имеются.

В 2019 году технология диагностики смерти на основании диагноза «смерть мозга» широко использовалась в медицинских организациях, участвующих в донорском обеспечении трансплантационных программ (94,5% эффективных доноров). Единственной программой, которая отстает по данному показателю, остается Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева со значением показателя 47,5% при 40 эффективных донорах в 2019 году.

Число трансплантаций почки в РФ продолжает увеличиваться (в 2019 г. 1473 трансплантации, +8,2%), однако темп развития в подавляющем большинстве регионов не компенсирует увеличение числа пациентов, получающих заместительную почечную терапию в виде диализа. Данную проблему необходимо учитывать при планировании задач и объемов медицинской помощи по трансплантации почки, в том числе в региональных программах развития здравоохранения.

Число трансплантаций экстраренальных органов в РФ также продолжает увеличиваться, что отражает потребность здравоохранения в таких технологиях и подтверждает их эффективность. Программы трансплантации печени и сердца выступают индикатором уровня развития медицинских технологий в субъектах РФ.

Число трансплантаций органов детям в стране остается ежегодно примерно на одном уровне (в 2019 г. – 227 трансплантаций). Число трансплантаций печени детям (110–130) при этом соответствует выявленной потребности населения в данном методе лечения.

Число трансплантаций почки детям (90–110) в настоящее время ограничено фактором географии центров трансплантации – 95% трансплантаций почки детям выполняется в Москве. Для увеличения числа педиатрических трансплантаций почки необходимо запустить еще 4–5 соответствующих программ на базе ведущих центров трансплантации по федеральным округам (СЗФО, ЮФО, ПФО, УФО, СФО).

Трансплантационный регистр, включая его аналитическую часть, дополняет государственную систему учета донорских органов, доноров и реципиентов (приказ Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н). Регистр остается востребованным на практике инструментом для поддержки управленческих решений по оценке состояния, проблем и тенденций развития донорских и трансплантационных программ в регионах РФ. В 2020 году планируется совершенствовать регистр в целях обеспечения мониторинга реализации ведомственной целевой программы «Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации» (приказ Минздрава России от 4 июня 2019 г. № 365); а также мониторинга результатов взаимодействия региональных органов здравоохранения и медицинских организаций с ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» по организации и развитию донорских и трансплантационных программ.

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 трансплантологическо-

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. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2013. – С. 30–40.

IV. ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

РАЗВИТИЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Великий Д.А.

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 ноября 2017 г. № 926 была утверждена Концепция развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования в Российской Федерации на период до 2021 года (далее – Концепция), которая представляет собой систему взглядов на содержание, принципы и основные приоритеты государственной политики, направленной на обеспечение совершенствования медицинскими и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков в течение всей жизни, а также постоянного повышения ими своего профессионального уровня и расширения квалификации.

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

Для достижения указанной цели предполагается решение комплекса следующих основных задач:

- расширение спектра образовательных мероприятий, предоставляемых организациями, осуществляющим образовательную деятельность, и профессиональными некоммерческими организациями, в том числе посредством дистанционных образовательных технологий, электронного и симуляционного обучения, стажировок;
- организация социальных мероприятий, способствующих мотивации медицинских и фармацевтических работников к систематическому обучению;
- внедрение системы независимой оценки уровня квалификации медицинских и фармацевтических работников организациями работодателей и некоммерческими профессиональными организациями.

Реализация настоящей Концепции основывается на следующих принципах:

- непрерывность образования, предполагающая накопление интеллектуального и профессионального потенциала специалиста в течение всей трудовой деятельности, реализующегося в профессионально-квалификационном и профессионально-должностном росте;
- преемственность и последовательность между уровнями и ступенями образования, обеспечивающая развитие компетенций от теоретических основ к умениям и овладению практическими навыками, от применения самооценки в профессиональной деятельности к формированию профессиональных компетенций;
- персонификация дополнительного профессионального образования, обеспечивающая возможность выбора траектории профессионального развития, выбора темпа и условий получения знаний в зависимости от индивидуальных потребностей и занимаемой должности;
- информатизация образовательного процесса, связанная с широким использованием информационных технологий в процессе постоянного обмена информацией, идеями, опытом, которые доступны и создают возможность обобщать приобретаемые знания;
- регламентность обучения обеспечивается системой контроля и планирования образовательных мероприятий и самообразования в течение всей профессиональной деятельности.

При этом мотивация специалистов к систематическому обучению достигается за счет того, что результаты обучения будут востребованы в практической деятельности обучающегося, при этом система предоставляет возможность дискретного обучения путем этапного освоения отдельных учебных курсов, предметов, дисциплин, модулей, практических навыков. Кроме того, в обучении обеспечивается возможность интерактивного контакта специалиста с образовательными, научными, лечебными организациями и коллегами, который включает участие в профессиональных семинарах, конференциях, частное исследование, написание научных (исследовательских) работ, чтение периодики, информационный поиск, стажировку, преподавание, консультирование, экспертизу, наставничество, а элективность образовательного процесса обеспечивает свободу выбора целей, содержания, форм, методов, средств, длительности, места обучения.

Решение задач Концепции предполагает реализацию следующих основных направлений развития сферы непрерывного медицинского и фармацевтического образования:

- актуализация нормативной правовой базы по вопросам непрерывного медицинского и фармацевтического образования в части внесения изменений в Федеральные законы от 29.12.2012 № 273-ФЗ

«Об образовании в Российской Федерации» и от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 августа 2012 г. № 66н «Об утверждении порядка и сроков совершенствования медицинскими работниками и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков путем обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам в образовательных и научных организациях»;

- обеспечение эффективного взаимодействия всех субъектов образовательного процесса: обучающихся, образовательных и научных организаций, работодателей, профессиональных некоммерческих организаций;
- формирование мотивации медицинских и фармацевтических работников к самообразованию;
- внедрение общественно-профессиональной аккредитации образовательных программ организаций, осуществляющих подготовку по медицинским специальностям, а также отдельных образовательных мероприятий;
- разработка системы учета образовательной активности медицинских и фармацевтических работников с использованием учетных единиц (кредитов);
- привлечение к реализации образовательных программ, в том числе в рамках сетевого взаимодействия, образовательных и научных организаций, а также профессиональных некоммерческих организаций;
- реализация возможности выбора медицинскими и фармацевтическими работниками дополнительной профессиональной программы посредством интернет-портала непрерывного медицинского и фармацевтического образования в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», доступ к которому обеспечивается с использованием федеральной государственной информационной системы «Единая система идентификации и аутентификации в инфраструктуре, обеспечивающей информационно-технологическое взаимодействие информационных систем, используемых для предоставления государственных и муниципальных услуг в электронной форме» и Федерального регистра медицинских работников, ведение которого осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 декабря 2013 г. № 1159н «Об утверждении Порядка ведения персонифицированного учета при осуществлении медицинской деятельности лиц, участвующих в оказании медицинских услуг», обеспечивающего персонифицированную возможность формирования образовательной траектории и планирования образовательных мероприятий

за счет предоставления доступа к дистанционным образовательным модулям, материалам научных и практических конференций, информационным материалам профессиональных некоммерческих организаций, электронным библиотекам;
- развитие и поддержание каналов связи образовательных и медицинских организаций для реализации дистанционных модулей образовательной программы.

Таким образом, ключевой задачей реализации Концепции представляется расширение спектра образовательных мероприятий, в том числе посредством дистанционных образовательных технологий, электронного и симуляционного обучения. Одной из основных форм такого вида обучения является интерактивный образовательный модуль, который представляет собой образовательный элемент:
- реализуемый с применением исключительно электронного обучения, дистанционных образовательных технологий,
- обеспечивающий достижение и/или объективную оценку определенных результатов,
- включающий один или структурированную совокупность электронных образовательных ресурсов (при необходимости – и контрольно-измерительные материалы),
- размещенный в электронной информационно-образовательной среде, к которой предоставляется доступ через Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, являясь ведущим трансплантологическим центром страны, активно участвует в реализации Концепции, в том числе путем разработки интерактивных образовательных модулей как для врачей, участвующих в оказании медицинской помощи по профилю «трансплантация», так и для специалистов смежных специальностей.

В 2018 году ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России были разработаны интерактивные образовательные модули по следующим темам:
- Артериальная гипертензия у реципиентов трансплантированного сердца.
- Иммунобиологические основы трансплантации органов.
- Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки.
- Методы лабораторной диагностики при трансплантации органов.
- Механическая поддержка кровообращения.
- Миксомы сердца.
- Посмертное донорство.

- Правовые аспекты донорства и трансплантации органов в Российской Федерации.
- Прижизненное донорство почки.
- Прижизненное донорство фрагментов печени.
- Трансплантация печени.
- Трансплантация поджелудочной железы.
- Трансплантация почки.
- Трансплантация сердца. Клинические аспекты.
- Трансплантация сердца после ранее выполненных операций в условиях искусственного кровообращения.

В 2019 году были разработаны интерактивные образовательные модули по следующим темам:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации сердца.
- Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.
- Лабораторный посттрансплантационный мониторинг.
- Лечение ожирения у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.
- Патология трансплантированной почки.
- Ретрансплантация сердца.
- Сочетанная трансплантация печени и почки.
- Трансплантация почки пациентам детского возраста.
- Хирургическое лечение приобретенных пороков сердца: протезирование клапанов, пластика, трансплантация сердца.
- Чрескожные коронарные вмешательства в лечении трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий трансплантата.

В 2020 году в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России планируется разработка интерактивных образовательных модулей по следующим темам:

- Врожденные пороки сердца у взрослых: методы радикальной коррекции и показания к трансплантации сердца.
- Диализные методы заместительной почечной терапии в качестве «моста» к трансплантации почки.
- Клиническая трансплантация легких.
- Малоинвазивная диагностика отторжения трансплантированного сердца.
- Методы заместительной почечной терапии: перитонеальный диализ, гемодиализ и трансплантация почки.
- Механическая поддержка кровообращения и газообмена в трансплантологии.

- Патоморфология аллотрансплантированного сердца.
- Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа как фактор успешной трансплантации почки.
- Профилактика и хирургическая коррекция урологических осложнений у реципиентов почки.
- Чрескожные коронарные вмешательства в лечении хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в качестве «моста» к трансплантации сердца.

Реализации Концепции развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования в Российской Федерации на период до 2021 года должна обеспечить следующие результаты в сфере подготовки медицинских кадров, в том числе в области трансплантологии:

- создание динамической системы непрерывного профессионального образования врачей и провизоров, обеспечивающую систематическое повышение квалификации специалистов;
- разработка и внедрение современных образовательных программ дополнительного профессионального образования по всем медицинским и фармацевтическим специальностям;
- внедрение в образовательный процесс современных образовательных и информационно-коммуникационных технологий, обеспечивающих удаленный доступ обучающихся к информационным банкам знаний и интерактивное взаимодействие с профессорско-преподавательским составом;
- обеспечение механизмов коррекции государственного задания на подготовку медицинских и фармацевтических специалистов с учетом современных потребностей практического здравоохранения;
- формирование у медицинских и фармацевтических специалистов потребности в самообразовании;
- установление социального партнерства по вопросам подготовки кадров между организациями, осуществляющими образовательную деятельность, общественными и профессиональными организациями;
- повышение удовлетворенности медицинских и фармацевтических работников качеством своей жизни за счет расширения возможностей профессиональной и личностной самореализации.

V. НАПРАВЛЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

ПЕРЕЧЕНЬ ПРИОРИТЕТНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В 2019 ГОДУ

Готье С.В., Шевченко О.П., Стаханова Е.А.

Формирование перечня приоритетных направлений исследований по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)» является одной из важных сторон аналитической и организационной деятельности национальных медицинских исследовательских центров. Эта деятельность регламентирована Приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации № 622 от 11.09.2017 «О сети национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров» и № 125 от 13.03.2019 «Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров».

В 2019 году НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова как ведущее учреждение в сфере организации и оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)» актуализировало перечень приоритетных направлений исследований в сфере охраны здоровья, в том числе разработок персонифицированных подходов в медицине по указанному профилю:

1. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации сердца.
2. Создание персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов сердца.
3. Повышение эффективности трансплантации легких как радикального метода лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых и детей.
4. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации органов детям.
5. Совершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию реципиента.
6. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности трансплантации поджелудочной железы.

7. Биотехнологические, биомедицинские, клинические подходы к повышению эффективности сочетанной трансплантации органов при лечении тяжелых хронических заболеваний.
8. Технологии оптимизации и клинические аспекты прижизненного донорства органов и фрагментов органов.
9. Технологии сохранения донорских органов для трансплантации.
10. Оптимизация и повышение эффективности модели донорства органов.
11. Исследования и разработки в области создания искусственных органов: систем вспомогательного кровообращения.
12. Клиническая эффективность систем вспомогательного кровообращения при сердечной недостаточности и в качестве «моста» к трансплантации сердца.
13. Биомедицинские клеточные и бесклеточные продукты для стимуляции регенерационных процессов в поврежденных органах и тканях.
14. Персонализированные тканеинженерные медицинские продукты для замещения функций поврежденных или утраченных органов и тканевых структур.
15. Микро и/или наноструктурированные, композитные, полимерные, биополимерные материалы и тканеспецифические матриксы для тканевой инженерии и регенеративной медицины.
16. Микро- и наноразмерные системы доставки для клеточной, лекарственной, молекулярной и генной терапии.
17. Технологии трехмерного биоимиджинга для мультифакторного анализа наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей.
18. Методы диагностики заболеваний с использованием анализа трехмерных наноструктур клеток и тканей.

В настоящее время перечень приоритетных направлений научных исследований по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)» отражает современное состояние медицинской науки в области трансплантологии и искусственных органов. Кроме исследований в области клинической трансплантологии приоритетные направления включают разработку и изучение искусственных органов, расшифровку тонких механизмов регенерации клеток и тканей, исследования с использованием нанотехнологий и биоинженерии. Ежегодно список приоритетных направлений научных исследований пересматривается, актуализируется и расширяется в соответствии с потребностью и востребованностью конкретных научно-исследовательских работ.

КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ В НМИЦ ТИО ИМ. АК. В.И. ШУМАКОВА В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК, ЗА 2019 ГОД

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

В 2019 году по государственному заданию выполнялось 8 научно-исследовательских работ.

Приоритетные направления исследований и разработок:

- разработка биологических и клинических аспектов трансплантации жизненно важных органов;
- исследования и разработки в области создания искусственных органов – систем вспомогательного кровообращения;
- исследования и разработки в области регенеративной медицины, нано- и клеточных технологий, создания биоискусственных органов.

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

По результатам работ опубликованы 52 научные статьи в журналах с импакт-фактором >0,3, из них 15 – в зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором (до 14,911). Достигнутые результаты существенно превышают плановые показатели (в соответствии с госзаданием должно быть опубликовано 15 статей).

Подано на рассмотрение в ФИПС 8 заявок на объекты интеллектуальной собственности (патенты на изобретения); получено одно положительное решение и 7 патентов РФ на изобретение, а также один международный. Созданы и охраняются в форме ноу-хау 4 результата интеллектуальной деятельности.

Созданы следующие продукты и технологии:

- Разработан и оптимизирован стендовый образец привода конструкции канального центробежного насоса на магнитной муфте. Разработан эскиз имплантируемой модели насоса.

– Получены лабораторные образцы клеточно- и тканеинженерных продуктов печени и хряща на основе соответствующих децелюляризованных тканей с доказанной *in vitro* функциональной активностью.
– Разработан способ регуляции регенерационных процессов в печени с хроническим токсическим фиброзом.
– Разработана оригинальная технология лабораторного производства принципиально новой конструкции образцов модифицированных биологически-активным покрытием на основе лизата тромбоцитов композитных пористых трубчатых биополимерных матриксов на основе желатина и поли(оксибутирата-ко-валерата) с армирующим внутреннем слоем из поликапролактона, обеспечивающим требуемые физико-химические и физико-механические свойства каркасов тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра (от 3,0 до 5,0 мм).
– Разработаны методики пробоподготовки и трехмерного анализа коррелятивного анализа фибробластов и гепатоцитов при помощи сканирующей оптическо-зондовой нанотомографии.

I. Разработка биологических и клинических аспектов трансплантации жизненно важных органов

Выполнение НИР было направлено на решение ключевых вопросов трансплантологии: увеличение продолжительности и улучшения качества жизни реципиентов солидных органов; разработку и усовершенствование методов прогнозирования, диагностики, лечения осложнений у пациентов до и после трансплантации солидных органов.

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

Ниже представлены наиболее значимые результаты.

По теме: «Разработка путей повышения эффективности трансплантации легких как радикального метода лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых и детей»

Разработаны отдельные аспекты хирургической техники; варианты сосудистых реконструкций при имплантации легочных трансплантатов.

Установлены до- и посттрансплантационные факторы (исходно крайне тяжелое состояние, наличие сопутствующих заболеваний, трав-

матичность операции и т. д.), влияющие на раннюю и отдаленную выживаемость реципиентов. Доказана эффективность трансплантации в отношении улучшения качества жизни пациентов с заболеваниями легких в терминальной стадии.

Установлено, что уровни экспрессии микроРНК-27, микроРНК-101 и микроРНК-339 у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью выше, чем у здоровых ($p = 0,037$, $p = 0,006$, $p = 0,01$ соотв.); экспрессия не зависит от возраста (кроме микроРНК 27), пола, но связана с этиологией заболевания: у пациентов с муковисцидозом, составляющих 55% всех реципиентов легких повышена экспрессия микроРНК-27, микроРНК-101, микроРНК-142 и микроРНК-339.

По теме исследования опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи в рейтинговых рецензируемых российских журналах; глава в книге; защищена кандидатская диссертационная работа.

По теме: ***«Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей»***

Разработана оригинальная методика симультанного лапароскопического изъятия фрагмента печени и почки у прижизненных доноров с помощью комбинации двух миниинвазивных подходов.

Проанализированы факторы, влияющие на клинические и хирургические результаты сплит-трансплантации печени у детей и взрослых, оценена эффективность метода разделения на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю.

Разработан алгоритм компьютерного моделирования почечной ножки и мочевыводящих путей трансплантата почки для уточнения интраоперационных хирургических ориентиров. Доказана минимизация развития мочевого затека, стриктур мочеточника в раннем послеоперационном периоде при использовании рутинного стентирования мочеточника при трансплантации почки. Созданы рекомендации по профилактике и лечению урологических осложнений у реципиентов почки. Разработан протокол обследования и алгоритм хирургической тактики у живых родственных доноров и реципиентов почки детского возраста.

По теме исследования опубликовано 28 научных работ, из них 12 статей в рейтинговых рецензируемых российских, 3 – в зарубежных журналах; 4 главы в книгах; защищены 2 кандидатские и одна докторская диссертации.

По теме: ***«Разработка подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца путем создания персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов»***

При исследовании влияния расширения критериев донорского сердца – одного из ресурсов увеличения числа трансплантаций – на 1, 3 и 5-летнюю выживаемость реципиентов (n = 28) установлено, что ТС от доноров после сердечно-легочной реанимации не оказывает негативного влияния.

При разработке неинвазивных методов ранней диагностики посттрансплантационных осложнений доказана диагностическая значимость галектина-3 при фиброзе миокарда трансплантата в отдаленные сроки после трансплантации и разработан оригинальный способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда у реципиентов, перенесших острое отторжение.

Продемонстрирована возможность нормализации давления в легочной артерии на фоне работы системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н у реципиентов с легочной гипертензией.

По теме исследования опубликовано 35 научных работ, из них 13 статей в рейтинговых рецензируемых российских, 4 – в зарубежных журналах; 8 глав в книгах; получен один патент РФ на изобретение; защищены 2 кандидатские и одна докторская диссертации.

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

Основная научная проблема – разработка принципов проектирования центробежных канальных насосов для механической поддержки кровообращения.

По теме: ***«Разработка канальных центробежных насосов для кратковременной и длительной механической поддержки кровообращения»***

Проведено геометрическое усовершенствование рабочего колеса, корпуса и осевых опор модели канального центробежного насоса (КЦН). Разработана трехмерная модель оптимизированного насоса, на которой проведены программные гидродинамические расчеты. Изготовлены и испытаны на стенде макетные образцы канального насоса с меньшей чувствительностью к меняющимся условиям эксплуатации, что предполагает его использование в экстракорпоральных системах поддержки

кровообращения. Проведены успешные гемолизные испытания макетного образца КЦН. Разработана конструкция электромагнитного привода оптимизированной модели КЦН. Разработан эскиз имплантируемого КЦН. Подготовлены материалы технического задания для изготовления опытного образца КЦН из биосовместимого материала.

По теме исследования опубликовано 14 научных работ, из них 2 статьи в рейтинговых рецензируемых российских, 2 – в зарубежных журналах; одна глава в книге; получен один патент РФ на изобретение; защищена одна кандидатская диссертация.

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

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

По теме: ***«Создание и экспериментальное исследование биомедицинских клеточно- и тканеинженерных продуктов печени и хряща на основе композитных тканеспецифических резорбируемых матриксов»***

Разработаны технологии создания инъекционных форм клеточно-инженерных конструкций хряща и печени в проточном биореакторе оригинальной конструкции на основе микродисперсных тканеспецифических матриксов, полученных из децеллюляризованных тканей печени и хряща лабораторных животных, не обладающих антигенной активностью, с соответствующими культурами клеток (мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани человека, гепатоциты и хондроциты человека).

Доказанные биосовместимые и функциональные свойства клеточно-инженерных конструкций позволяют рекомендовать их для разработки биомедицинских технологий как для стимулирования внутреннего регенеративного потенциала поврежденных печени и хряща, так и для выращивания тканеинженерных продуктов печени и хряща для реконструктивной хирургии.

По результатам проведенных исследований опубликовано 18 научных работ, из них 4 статьи в рейтинговых рецензируемых российских, одна – в зарубежном журналах; получен один патент РФ на изобретение.

По теме: ***«Создание и исследование экспериментальных моделей молекулярно-инженерной конструкции для регенерации поврежденных органов и тканей»***

На модели обширной резекции печени проведен сравнительный анализ способности оРНК из клеток костного мозга стимулировать восстановительные регенерационные процессы в поврежденной печени. Доказано, что при введении животным средней эффективной дозы оРНК из клеток костного мозга наблюдаются достоверно более высокие значения митотического индекса гепатоцитов и сокращаются сроки восстановления массы печени до исходного уровня по сравнению с введением клеток костного мозга в дозе 30–35 × 10^6, используемой для выделения средней эффективной дозы оРНК. Использование оРНК для разработки технологий регенеративной медицины позволит не только повысить эффективность лечения из-за гибели и/или снижения активности трансплантированных клеток, но и исключить риск, связанный с опасностью их малигнизации и генетических мутаций.

По результатам проведенных исследований опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в российских рецензируемых научных журналах, получен один патент РФ на изобретение; защищена одна кандидатская диссертация.

По теме: ***«Разработка и исследование биополимерных трубчатых каркасов для создания тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра»***

Разработана оригинальная технология лабораторного производства принципиально новой конструкции экспериментальных образцов модифицированных биологически-активным покрытием на основе лизата тромбоцитов композитных биополимерных трубчатых каркасов (КБТК), на основе желатина и полиоксибутирата-ко-валерата с армирующим внутренним слоем из поликапролактона, что обеспечивает требуемые физико-химические и физико-механические свойства тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра (от 3,0 до 5,0 мм). *In vitro* доказано отсутствие цитотоксичности и гемолитической активности лабораторных образцов КБТК, а также их высокие матриксные свойства относительно адгезии и пролиферации культур мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека и фибробластов мыши линии L929.

По результатам проведенных исследований опубликовано 4 научные работы, из них 1 статья в российском рецензируемом, 2 – в зарубежных научных журналах.

По теме: ***«Разработка технологии флуоресцентной сканирующей оптическо-зондовой нанотомографии для высокоразрешающего корреляционного анализа структуры биоматериалов»***

Разработаны методики пробоподготовки и трехмерного анализа образцов фибробластов и гепатоцитов крысы с применением сканирующей оптическо-зондовой нанотомографии, включающие мечение фибробластов и гепатоцитов флуоресцентными маркерами, адгезирование клеток на подложке из фиброина шелка, фиксацию в глютаровом альдегиде, дегидратацию и заливку в эпоксидную среду.

Полученные серии зондовых и флуоресцентных изображений позволяют выполнять трехмерные реконструкции клеточных структур в объеме фибробластов и гепатоцитов.

С помощью разработанных методов выполнен коррелятивный анализ распределения флуоресцентных маркеров и наноморфологии в сердечных фибробластах и гепатоцитах крысы. Реконструирована трехмерная структура гепатоцитов с разрешением до 50 нм.

По результатам проведенных исследований опубликовано 7 научных работ, из них 3 – в зарубежных научных журналах, одна глава в книге; получено 3 патента РФ на изобретение; защищены 2 кандидатские диссертации.

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

Патенты на изобретения, полученные ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в 2019 году

Номер патента на изобретение	Название
2680726	**Способ исследования трехмерных структур посредством сканирующей оптической зондовой нанотомографии** [Текст] / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., Боброва М.М., Сафонова Л.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), ООО «СНОТРА». – 2017138865; заявл. 08.11.2017; Госрегистр 26.02.2019, опубл. 26.02.2019, Бюл. 6
2684769	**Композиция для изготовления биодеградируемых скаффолдов и способ ее получения** [Текст] / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Боброва М.М., Сафонова Л.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). – 2017140583; заявл. 22.11.2017; опубл. 12.04.2019, Бюл. 11
2683557	**Способ получения биодеградируемых скаффолдов из фиброина шелка с улучшенными биологическими свойствами** [Текст] / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Боброва М.М., Сафонова Л.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). – 2017140585; заявл. 22.11.2017; Госрегистр 28.03.2019, опубл. 28.03.2019, Бюл. 10

Номер патента на изобретение	Название
2683069	**Центробежный насос для механической поддержки кровообращения** [Текст] / Иткин Г.П., Кулешов А.П., Байбиков А.С., Бучнев А.С., Дмитрева О.Ю., 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). – 2018111167; заявл. 29.03.2018; Госрегистр 26.03.2019, опубл. 26.03.2019, Бюл. 9
2693432	**Тканеспецифический матрикс для тканевой инженерии паренхиматозного органа и способ его получения** [Текст] / Готье С.В., Севастьянов В.И., Шагидулин М.Ю., Немец Е.А., Басок Ю.Б. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинс кий исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 2017136882; заявл. 16.11.2016; Госрегистр 02.07.2019, опубл. 02.07.2019, Бюл. 19
2701792	**Способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов, перенесших острое отторжение** [Текст] / Шевченко О.П., Улыбышева А.А., Гичкун О.Е., Стаханова Е.А., Можейко Н.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). – 20194126987; заявл. 27.08.2019; Госрегистр 01.10.2019, опубл. 17.12.2019, Бюл. 35

Номер патента на изобретение	Название
2709193	**Способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов, перенесших острое отторжение** [Текст] / Шевченко О.П., Улыбышева А.А., Гичкун О.Е., Стаханова Е.А., Можейко Н.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). – 2017136882; заявл. 27.08.2019; Госрегистр 17.12.2019, опубл. 17.12.2019, Бюл. 35

Международная патентная заявка, вошедшая в международные информационные базы

Номер и дата международной заявки	Название	Номер и дата международной публикации
PCT/RU2018/000514 01/08/2018	Устройство и способ управления потоком крови роторных насосов в экстракорпоральных и имплантируемых устройствах механической поддержки кровообращения (Device and method for controlling blood flow in rotary pumps in extracorporeal and implanted mechanical circulatory support devices)	WO 2019/156589 A1 15.08.2019

VII. ПЕРЕЧЕНЬ ДЕЙСТВУЮЩИХ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 14.01.24. – «трансплантология и искусственные органы» с указанием диссертационных работ, защищенных в 2019 г.

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 208.055.01

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

В диссертационном совете Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по специальности **«трансплантология и искусственные органы»** защищены 2 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 6 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 5 диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Трушкин Руслан Николаевич

«Малоинвазивные лапароскопические технологии у пациентов, получающих заместительную почечную терапию»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.
Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.
Научный консультант: академик РАН, д. м. н., профессор Готье С.В.

Халилулин Тимур Абдулнаимович

«Длительная механическая поддержка кровообращения в лечении потенциальных реципиентов донорского сердца с критической сердечной недостаточностью (клинико-экспериментальное исследование)»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.
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.
Научные консультанты: академик РАН, д. м. н., профессор Готье С.В., д. м. н. Захаревич В.М.

Дайнеко Василий Сергеевич

«Оптимизация тактики хирургического лечения и подготовки к трансплантации пациентов с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Научный руководитель: д. м. н. Резник О.Н.

Кван Вера Сергеевна

«Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.
Научный руководитель: член-корр. РАН, д. м. н. Шевченко А.О.

Латыпов Роберт Альбертович

«Сплит-трансплантация печени»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

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

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

Пашков Иван Владимирович

«Ранний послеоперационный период у реципиентов легочных трансплантатов: осложнения и особенности ведения»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

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

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

Сайдулаев Джабраил Азизович

«Профилактика и хирургическая коррекция урологических осложнений у реципиентов почки»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

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

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

Фаенко Александр Павлович

«Отдаленные результаты применения трансляционной клеточной иммунотерапии при аллотрансплантации трупной почки»

14.01.24 – 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 имени М.Ф. Владимирского».

Научный руководитель: д. м. н. Зулькарнаев А.Б.

Боброва Мария Михайловна

«Разработка и исследование скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени для биоинженерных конструкций»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

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

Научный руководитель: д. б. н., профессор Агапов И.И.

Бучнев Александр Сергеевич

«Генерация пульсирующего потока в роторных насосах крови (разработка метода и исследование *in vitro*)»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

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

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

Гоникова Залина Залимгериевна

«Исследование регенераторной активности общей РНК клеток костного мозга на экспериментальных моделях печеночной недостаточности»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
14.03.03 – патологическая физиология.
Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.
Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.
Научные руководители:
д. б. н., профессор Севастьянов В.И.,
д. м. н., профессор Онищенко Н.А.

Сафонова Любовь Александровна

«Разработка и исследование 2D- и 3D-биодеградируемых скаффолдов на основе фиброина шелка для регенеративной медицины»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.
Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.
Научный руководитель: д. б. н., профессор Агапов И.И.

Улыбышева Адэля Анверовна

«Диагностическое значение галектина-3 при остром отторжении и фиброзе трансплантированного сердца»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.
Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.
Научный руководитель: д. м. н., профессор Шевченко О.П.

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 001.027.02

при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
утвержден приказом Рособрнадзора № 1925-1805 от 11.09.2009 г.
Полномочия совета подтверждены приказом Министерства образования и науки РФ от 11 апреля 2012 г. № 105/нк:
– медицинские науки.

В диссертационном совете Д 001.027.02 при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» в 2019 году не проводились защиты диссертаций на соискание ученой степени по специальности **«трансплантология и искусственные органы»**.

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 850.010.02

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

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

Тарабрин Евгений Александрович

«Трансплантация легких: организационные и технические принципы»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
14.01.25 – пульмонология.
Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.
Работа выполнена в ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».
Научные консультанты:
академик РАН, д. м. н., профессор Хубутия М.Ш.,
академик РАН, д. м. н., профессор Чучалин А.Г.

Пинчук Алексей Валерьевич

«Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы: сравнительная характеристика различных хирургических методик»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.
Работа выполнена в ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».
Научный консультант:
академик РАН, д. м. н., профессор Хубутия М.Ш.

Владимиров Виталий Васильевич

«Сравнительная оценка методов имплантации протезов аортального клапана у больных старше 75 лет с аортальным стенозом»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
Работа выполнена в ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».
Научный руководитель: д. м. н., профессор Соколов В.В.

Кондрашкин Александр Сергеевич

«Протезирующая пластика передней брюшной стенки у больных после трансплантации солидных органов»

14.01.17 – хирургия.
14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Научные руководители:
академик РАН, д. м. н., профессор Хубутия М.Ш.,
д. м. н., профессор Ярцев П.А.

Загородникова Наталья Валерьевна

«Эффективность лечения терминальной диабетической нефропатии методом сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.
Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
Работа выполнена в ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».
Научный руководитель:
академик РАН, д. м. н., профессор Хубутия М.Ш.

VIII. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ», ЗАЩИЩЕННЫХ В 2019 г. в диссертационном совете Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ

Трушкин Р.Н., 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

На протяжении последних десятилетий число больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) прогрессивно увеличивается. В настоящее время в РФ по поводу почечной недостаточности лечение гемодиализом и перитонеальным диализом получают более 40 000 больных [Бикбов Б.Т., 2016]. Среди основных причин ХПН наряду с хроническим гломерулонефритом, диабетической нефропатией существенную роль играют поликистоз почек, почечно-каменная болезнь, вторичный пиелонефрит и аномалии развития мочевых путей, на долю которых приходится до 25% всех случаев развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН). В последние годы в структуре тХПН возрастает доля пациентов с утратой функции почечного трансплантата [Готье С.В., 2014, UNOS Registry Data, 2016]. Серьезной проблемой, зачастую лимитирующей возможность адекватного проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) у этих пациентов, является наличие хронического воспалительного процесса в почках и мочевых путях, что в условиях иммуносупрессии и ареактивности, обусловленной почечной недостаточностью у пациентов на гемодиализе (ГД), либо иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки, способствует развитию гнойно-септических осложнений [Гумилевский Б.Ю., 2009]. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии инфекционные осложнения являются второй по частоте причиной смерти у пациентов на гемодиализе, составляя – 8,1%, у пациентов же после трансплантации почки на долю инфекционных осложнений приходится 23,2% в общей структуре летальности [Бикбов Б.Т., 2016].

Профилактика гнойно-септических осложнений перед трансплантацией почки у пациентов с урологическими заболеваниями во многом влияет

и на результаты раннего послеоперационного периода, и на отдаленный прогноз операции. При этом у данной категории больных эффективная санация очагов инфекции зачастую невозможна без хирургического вмешательства. Так у пациентов с тХПН в исходе поликистоза почек в качестве подготовки к трансплантации почки широко используется билатеральная нефрэктомия [Казимиров В.Г, 2003, Alam A., 2010, Bellini M., 2019, Chapman A.B., 2015, Kanaan N., 2014, Rozanski J., 2005]. Удаление собственных почек может быть необходимым этапом предтрансплантационной подготовки и у других категорий больных, в том числе при рецидивирующей инфекции мочевыделительной системы, некорригируемой протеинурии у детей с врожденным нефротическим синдромом, некупируемой артериальной гипертензии и злокачественных опухолях почек [Кирюхин А.П., 2013, Соколов Ю.Ю., 2015 и 2016, 19, Knehtl M., 2014].

В этой связи разработка комплекса мероприятий, направленных на адекватную предоперационную подготовку больных, определение показаний к оперативному вмешательству, оптимального объема и техники его выполнения являются важнейшими задачами, решение которых позволит улучшить результаты трансплантации почки у данных категорий пациентов.

Другой ситуацией, которая может потребовать оперативного вмешательства у пациентов с тХПН, является утрата функции почечного трансплантата [Akoh J.A., 2011, Ayus J.C., 2010, Langone A.J., 2005]. Около 10% пациентов в течение первого года после пересадки почки возвращаются к гемодиализу из-за потери функции трансплантата, в последующие годы количество таких больных составляет 3–5% [Johnston O., 2007]. Учитывая растущие темпы числа трансплантации почки, количество реципиентов, нуждающихся в возобновлении заместительной почечной терапии, будет увеличиваться [Готье С.В., 2018].

Вопросы о необходимости трансплантатэктомии (ТЭ) у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом, показаниях к операции и оптимальных сроках ее выполнения до настоящего времени остаются предметом дискуссии. По данным различных источников частота выполнения трансплантатэктомии колеблется от 4,5 до 84,4% реципиентов [Ayus J.C., 2010, Johnston O., 2007, Morales A., 2008, O'Sullivan D.C.], что отражает различия в подходах к ведению данной категории пациентов, применяющихся в различных трансплантологических центрах.

Еще одним показанием к хирургической помощи пациентам на заместительной почечной терапии являются онкологические заболевания, в том числе опухоли мочевого пузыря. Особую сложность представляют случаи сочетания опухолевого процесса с гнойно-деструктивными изменениями и признаками активного пиелонефрита. При подобной сочетанной патологии отмечается крайне высокий риск интра- и послеоперационных осложнений, что зачастую делает выполнение операции открытым досту-

пом невыполнимым, что требует особого подхода к определению объема и метода оперативного вмешательства [Аляев Ю.Г. 2010, Ермоленко В.М. 1987, Лопаткин Н.А. 1983, Трапезникова М.Ф. 1978].

Показания к билатеральной нефруретерэктомия с цистпростатэктомией ad bloc у пациентов с онкологическими заболеваниями мочевого пузыря и тХПН, объем и метод оперативного вмешательства, а также характер предоперационной подготовки требуют дальнейшего уточнения.

Цель исследования

Разработать подходы к применению лапароскопических методов хирургического лечения больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию.

Задачи исследования

1. Проанализировать опыт и результаты выполнения билатеральной нефрэктомии у пациентов, получающих заместительную почечную терапию.
2. Оценить факторы, влияющие на развитие интра- и послеоперационных осложнений, а также послеоперационной летальности при билатеральной нефрэктомии.
3. Провести сравнительный анализ эффективности открытых и лапароскипических методов выполнения билатеральной нефрэктомии и определить показания к лапароскопической билатеральной нефрэктомии.
4. Определить показания к трансплантатэктомии и факторы риска осложнений при трансплантатэктомии у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом.
5. Проанализировать спектр послеоперационных осложнений, причины ранней и поздней послеоперационной летальности после трансплантатэктомии у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом.
6. Провести сравнительный анализ открытого и лапароскопического методов выполнения трансплантатэктомии и определить показания к лапароскопической трансплантатэктомии.
7. Определить показания к удалению единым блоком органокомплекса, включающего почки, мочеточники, мочевой пузырь, простату и семенные пузырьки, единым блоком у пациентов с тХПН.
8. Разработать технику операции лапароскопического удаления единым блоком органокомплекса, включающего почки, мочеточники,

мочевой пузырь, простату и семенные пузырьки, единым блоком у пациентов с тХПН.

Научная новизна

Впервые разработан комплексный подход к ведению пациентов, получающих заместительную почечную и нуждающихся в хирургическом лечении, включающем удаление собственных почек либо почечного трансплантата: определены показания к нефрэктомии, оптимальные сроки ее выполнения и объем оперативного вмешательства. На основании сравнительного анализа различных методов выполнения билатеральной нефрэктомии показаны преимущества и ограничения лапароскопической нефрэктомии и установлены показания к ее выполнению.

Впервые на основании проведенного исследования доказано положительное влияние трансплантатэктомии на отдаленный прогноз у определенных категорий пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом. Впервые выполнена сравнительная оценка открытого и лапароскопического методов трансплантатэктомии у пациентов, страдающих терминальной ХПН, на основании чего сформулированы показания к лапароскопическому удалению нефункционирующего почечного трансплантата и доказана эффективность в аспекте отдаленного прогноза и возможностей последующей трансплантации почки. Новыми являются данные о влиянии особенностей оказанного хирургического пособия на отдаленные результаты операции в зависимости от предоперационного статуса пациента и показаний к оперативному лечению. Лапароскопическая трансплантатэктомия по разработанной оригинальной методике была выполнена впервые.

В настоящем исследовании представлен первый отечественный опыт выполнения лапароскопической билатеральной нефруретерэктомии с цистоэктомией/цистопростатэктомией единым блоком при мультифокальном уротелиальном раке мочевого пузыря в сочетании с признаками активного пиелонефрита у пациентов с тХПН.

Практическая значимость

На основании доказательной медицины установлена безопасность и эффективность лапароскопической билатеральной нефрэктомии, лапароскопической трансплантатэктомии у пациентов получающих заместительную почечную терапию, а также лапароскопической билатеральной нефруретерэктомии с цистпростатэктомией ad bloc, у пациентов с онкологическими заболеваниями мочевого пузыря в сочетании с активным пиелонефритом в условиях терапии гемодиализом.

Определены показания и противопоказания к использованию лапароскопических методов у пациентов с тХПН. Определены факторы прогноза после подобных оперативных вмешательств. Детально представлена разработанная хирургическая техника.

Методология и методы исследования

Работа основана на анализе лечения 252 больных, получающих заместительную почечную терапию, в период с 2013-го по 2019 год. Оперативные вмешательства были выполнены 94 пациентам, из них 36 лапароскопическим доступом. При выполнении работы использовались данные лабораторных и инструментальных исследований, включая МСКТ с 3D-реконструкцией и МРТ с DWI-режимом, морфологических исследований удаленных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с тХПН, относящимся к группам высокого риска, выполнение билатеральной нефрэктомии в плановом порядке, для профилактики гнойно-деструктивных и септических осложнений, позволяет снизить число послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность. К группам высокого риска относятся пациенты с рецидивирующим течением пиелонефрита, наличием урологического заболевания (мочекаменная болезнь, уретерогидронефротическая трансформация), предшествующими вмешательствами на верхних мочевых путях, особенно у пациентов с сахарным диабетом, а также поликистозом почек с осложненными кистами.
2. У пациентов, не имеющих признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса, выполнение билатеральной нефрэктомии лапароскопическим доступом в плановом порядке, позволяет снизить объем интраоперационной кровопотери и ускорить процесс послеоперационной реабилитации.
3. У пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом с нарушением уродинамики или гуморальным отторжением в анамнезе, особенно при наличии таких факторов риска как: возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата и медикаментозной иммуносупрессии более 10 лет, повторная трансплантация, целесообразно выполнение трансплантатэктомии в плановом порядке.
4. Нефункционирующий почечный трансплантат является источником осложнений, связанных как с активацией иммунного ответа при снижении иммуносупрессивной терапии, так и с риском вторичного инфицирования зон некроза почечной ткани, сформировавшихся

вследствие отторжения, в условиях сохраняющейся иммуносупрессии. При наличии указанных выше факторов риска развития осложнений, целесообразно выполнение трансплантатэктомии в плановом порядке.

5. Лапароскопическая трансплантатэктомия имеет существенные преимущества по сравнению с открытым методом за счет отсутствия больших операционных разрезов, меньшего объема интраоперационной кровопотери, быстрой послеоперационной реабилитации, сокращения продолжительности стационарного лечения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом клинических наблюдений и проведенных исследований, длительностью и регулярностью наблюдения за пациентами, перенесшими билатеральную нефрэктомию, трансплантатэктомию и симультантную билатеральную нефруретрэктомию с цистпростатэктомией ad bloc; использованием современных клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования и методов статистической обработки.

Апробация работы состоялась 9 августа 2019 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и 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).

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на VIII Всероссийской урологической видеоконференции (Москва, 2016 г.); VI Научно-практической конференции РДО Сибирского федерального округа Новосибирск, 2017 г.); X Всероссийской урологической видеоконференции (Москва, 2018 г.); XII Общероссийской конференции «РДО – 20 лет» (Москва, 2018 г.); 29 Всемирном конгрессе видеоурологии и достижений в клинической урологии (Москва, 2018 г.); IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018 г.).

Внедрение в практику

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы

«Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ № 52»), Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» города Екатеринбурга. Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре нефрологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы и методы исследования

Характеристика больных

Проанализированы материалы наблюдений 94 пациента, прооперированных в урологическом отделении ГБУЗ «ГКБ № 52» в период с 2013-го по 2019 г. В 45 случаях выполнялась билатеральная нефрэктомия у пациентов, на гемодиализе, в 7 случаях была выполнена симультанная лапароскопическая билатеральная нефруретерэктомия с цистпростатэктомией ad bloc. У 42 пациентов с рецидивом терминальной ХПН после трансплантации почки выполнялась трансплантатэктомия (ТЭ).

В качестве контрольной группы были проанализированы клинико-лабораторные данные 158 пациентов, утративших функцию трансплантата в те же сроки, которым ТЭ не выполнялась.

В исследуемой группе мужчины составляли 50% (44 чел.), женщины – 50% (44 чел.) от общего числа пациентов. Возраст пациентов находился в диапазоне от 21 до 80 лет и в среднем был равен 50,6 ± 12,5 лет. При этом большинство реципиентов (82 чел. – 91%) было старше 30 и моложе 70 лет.

Возраст пациентов различался в зависимости от проводимого вмешательства: пациенты, перенесшие трансплантатэктомию были младше чем, пациенты, которым была выполнена билатеральная нефрэктомия и удаление органокомплекса (средний возраст составил 46,9 ± 12,0 *vs* 53,1 ± 11,5 *vs* 61,3 ± 11,0).

Структура диагноза основного заболевания также различалась в зависимости от характера хирургического вмешательства и была проанализирована отдельно.

Так основной причиной билатеральной нефрэктомии (63,6% всех случаев) были кистозные заболевания почек, среди которых преобладали случаи аутосомно-доминантного поликистоза почек 60%. Второй основной причиной БН оказался рецидивирующий пиелонефрит (31,8%), развившийся на фоне мочекаменной болезни (15,9%), аномалии развития МВП (11,3%), либо сахарного диабета (4,5%). У одного пациента причиной пиелонефрита послужил нижний вялый парапарез с нарушением функции тазовых органов. У двух пациентов, получавших ЗПТ, выполнялась билатеральная нефрэктомия склерозированных, вторично сморщенных почек, в связи с некорригируемой вазоренальной гипертезией в одном случае, и выялением синхронного рака в обеих нефункционирующих почках – в другом.

У пациентов, перенесших ТЭ, наиболее частой причиной ХПН, вызвавшей необходимость аллотрансплантации почки, являлся хронический гломерулонефрит. Он был диагностирован у 21 пациента (52,5%). Сахарный диабет в качестве причины ХПН имел место у 6 человек (15%), причем в половине случаев это был сахарный диабет 1-го типа, и 3 пациента страдали сахарным диабетом 2-го типа. Третьей по частоте причиной тХПН были различные аномалии развития мочеполовой системы, которые выявлялись у 3 человек (7,5%). В единичных случаях ХПН была исходом других нефропатий – поликистоза почек и наследственных нефропатий (синдрома Фанкони). У 8 больных (13,3%) диагноз основного заболевания установить не удалось, поскольку первые симптомы заболевания были выявлены в стадии почечной недостаточности.

В большинстве случаев (92,5%) производилась пересадка трупной почки, и лишь у 3 пациентов трансплантат был получен от живого родственного донора. В 34 случаях (82,5%) имела место первичная аллотрансплантация почки, в 6 случаях – повторная АТП, у одной пациентки – третья трансплантация почки.

У 12 человек (30%) имело место экстренное начало ГД менее чем за месяц до трансплантатэктомии. У большинства из оставшихся пациентов (21 чел.) трансплантатэктомия выполнялась в первый год возобновления терапии диализом. И ни в одном случае длительность лечения гемодиализом к моменту трансплантатэктомии не превышала 2 лет.

Сроки после АТП к моменту трансплантатэктомии находились в диапазоне от 1 мес. до 24 лет, в среднем составляя 90,3 ± 74,5 мес. Как видно из табл. 2.3, более чем у половины реципиентов длительность функционирования почечного трансплантата превышала 5 лет, а у 30% пациентов она составляла более 10 лет.

Несмотря на отсутствие функции трансплантата, абсолютное большинство пациентов продолжали получать иммуносупрессивную терапию кортикостероидами и сниженными дозами ингибиторов кальциневрина. Препараты микофеноловой кислоты отменялись непосредственно после рецидива тХПН.

Причиной симультанной билатеральной нефруретерэктомии с цистпростатэктомией ad bloc в 6 случаях из 7 был рак мочевого пузыря с уретерогидронефротической трансформацией с обеих сторон с развитием тХПН в сочетании с хроническим пиелонефритом активного течения.

Клинико-функциональные методы исследования

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее клинический осмотр, лабораторные данные с оценкой изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, суточную протеинурию, а также ультразвуковое исследование собственных почек и почечного трансплантата.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Кокрофта–Голта. Почечная смерть констатировалась при стойком повышении уровня креатинина плазмы крови выше 0,8 ммоль/л, либо с момента начала лечения программным гемодиализом.

Лучевые методы диагностики

Первичным этапом лучевой диагностики урологических заболеваний было выполнение УЗИ органов мочевой системы, которое использовалось для выявления нарушение оттока мочи из почек, и трансплантата, объемные образования, как опухолевой природы, так и воспалительной.

Для уточнения очаговых и инфильтративных изменений почек и почечного трансплантата использовалась 160-срезовая система объемной КТ для динамического сканирования при низкой лучевой нагрузке Toshiba Aquilion Prime. С учетом вариативности кровоснабжения почечного трансплантата данный метод является обязательным при выполнении операций на почечном трансплантате.

МРТ органов малого таза и почек использовалось для выявления гнойно-деструктивных изменений почечной ткани и нагноения кист почек. Особенно полезен для постановки гнойных и воспалительных изменений почек DWI режим.

Морфологические методы исследования

Морфологическое исследование выполнялось всем пациентам при выявлении у них дисфункции трансплантата.

При исследовании пункционных биопсий выполнялись окраски гематоксилином и эозином, по Массону и Шифф-реактивом. Биоптат считался репрезентативным, если в нем имелось не менее 7 клубочков и 1 артерии. Те же окраски использовались при гистологическом исследовании удаленного почечного трансплантата. При исследовании операционного материала удаленных нативных почек выполнялась только окраска гематоксилином-эозином.

Иммунофлюоресцентное исследование выполнялось на замороженных срезах тощиной 4 мкм с моноклональными FITC-меченными антителами к IgG, IgM, IgA, C3-фрагменту комплемента (DAKO) и C4d-фрагменту комплемента (Quidel). Этот метод использовался во всех случаях исследовании материала пункционных биопсий почечного трансплантата как у пациентов основной, так и контрольной групп.

Статистическая обработка данных

Все полученные данные после сбора материала были внесены в электронную таблицу. Анализ полученных данных проводился с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 13.0 (IBM SPSS Inc., США).

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее ± среднее квадратичное отклонение. При сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий качественных признаков применялся точный критерий Фишера и χ^2 критерий. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. Для сравнения этих переменных использовались критерии Манна–Уитни и Краскела–Уолиса.

Вероятность летального исхода в зависимости от действия различных факторов, оценивалась по актуариальной выживаемости, рассчитаной по Kaplan–Meier. Относительный риск развития летального исхода определялся в многофакторной регрессионной модели Кокса. Достоверность различий кривых актуариальной выживаемости определялась с помощью статистических тестов Log rank и Breslow. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Применение лапароскопического метода при выполнении билатеральной нефрэктомии

Билатеральная нефрэктомия (БН) была выполнена у 45 пациентов. В зависимости от характера основного заболевания были выделены 2 основные группы. Первую группу составили 28 пациентов с кистозными заболеваниями почек, среди которых преобладали случаи аутосомно-доминантного поликистоза почек (26 пациентов – 93%) и в 2 случаях отмечалась вторичная кистозная трансформация почек в исходе других заболеваний.

Во вторую группу были включены 17 пациентов с некистозными заболеваниями почек, основной причиной выполнения БН у которых в большинстве случаев был активный рецидивирующий пиелонефрит. Исследуемые группы не различались по основным клинико-демографическим показателям. Длительность оперативного вмешательства и средний объем кровопотери в исследуемых группах также значимо не различались. При этом размеры почек у пациентов с поликистозом были почти в два раза больше по сравнению с некистозными заболеваниями (19,2 ± 6,5 *vs* 10,8 ± 5,7 см), и в большинстве случаев операция у этой категории больных выполнялась открытым способом, тогда как во второй группе операция чаще выполнялась лапароскопическим методом (75 *vs* 59%; p = 0,024).

Ближайшие и отдаленные результаты операции в исследуемых группах оказались сопоставимыми, так актуриальная выживаемость к 3 месяцам составляла 78,5 и 73% в первой и второй группах соответственно (рис. 1).

Из 45 пациентов, которым была сделана БН, в плановом порядке операция выполнялась у 15 пациентов (33%). Во всех остальных случаях на момент оперативного вмешательства имели место признаки воспаления, лихорадка и/или выраженный болевой синдром. В том числе у 11 пациентов (24%) отмечалась картина гнойного пиелонефрита либо нагноение кист, а в 6 случаях (13%) оперативное вмешательство проводилось по жизненным показаниям в условиях сепсиса.

В случаях, когда операция выполнялась планово, летальных исходов не было зафиксировано ни в одном случае, послеоперационные осложнения отмечались лишь у 2 пациентов (13%): в одном случае имела место гематома ложа удаленной почки, что потребовало повторной госпитализации для выполнения пункции, и у одной пациентки была диагностирована тромбоэмболия ветвей легочной артерии и псевдомембранозный колит.

В случаях же, когда операция выполнялась по экстренным показаниям, послеоперационные осложнения отмечались более чем в половине

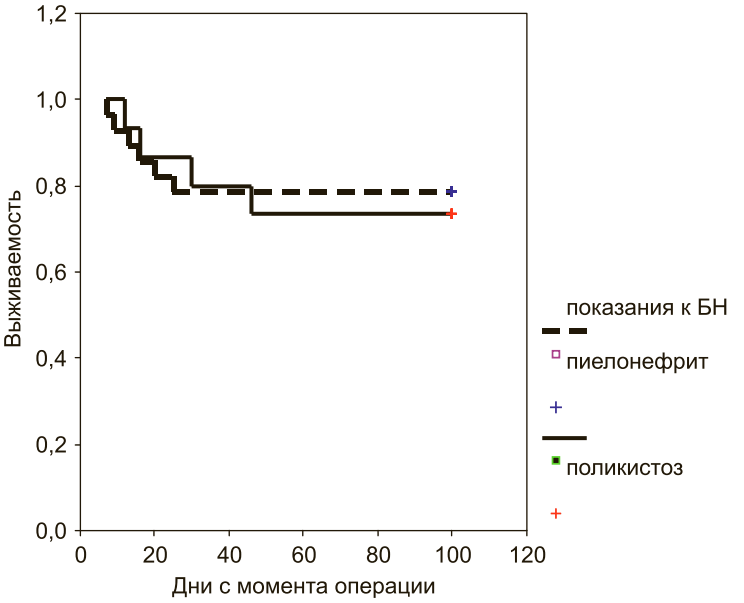


Рис. 1. **Послеоперационная выживаемость пациентов в зависимости от причины билатеральной нефрэктомии**

случаев (53,5%), включая кишечную непроходимость (n = 2), пневмонию (n = 3), псевдомембранозный колит (n = 3), у 11 пациентов (24%) развился послеоперационный сепсис, в 9 случаях завершившийся летальным исходом.

Актуриальная выживаемость к 3 месяцам после операции, выполненной по экстренным показаниям, составила 64,2%, что значимо отличалось от таковой в при плановом выполнении оперативного вмешательства (p = 0,01) (рис. 2). При этом послеоперационнвй сепсис оказался основной причиной смерти пациентов после БН: актуриальная выживаемость к 2 месяцам после операции у этой категории больных составила лишь 18%.

При плановом характере операции отмечалась также значимо меньшая длительность оперативного вмешательства, средний объем кровопотери и сроки пребывания пациента в стационаре (рис. 3).

Для более подробного анализа пациенты, имевшие на момент операции признаки гнойно-деструктивного процесса, и пациенты с уросепсисом были выделены в отдельные подгруппы. При анализе клинико-лабораторных показателей в выделенных группах, оказалось, что независимо от исходного статуса пацинтов, выполнение БН позволило стабилизировать состояние пациентов и уменьшить лабораторные признаки воспаления (рис. 4).

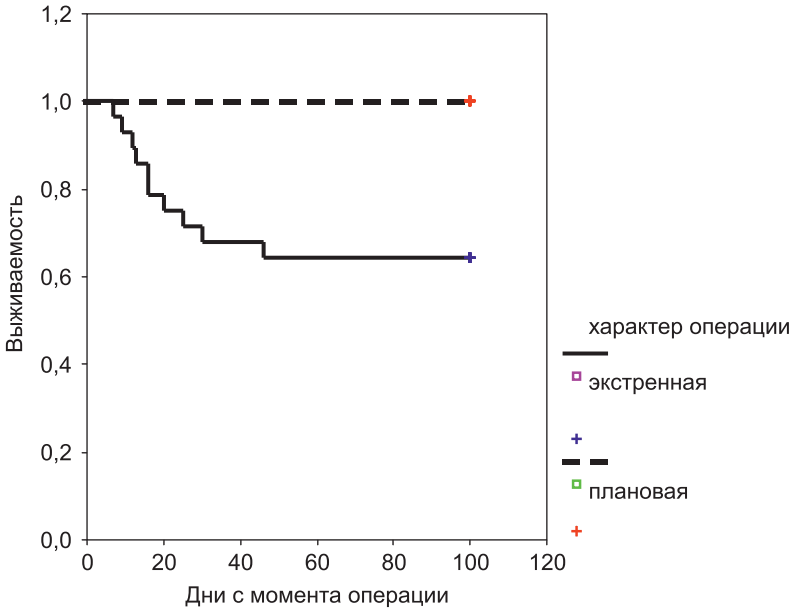


Рис. 2. **Актуриальная выживаемость в зависимости от показаний к выполнению билатеральной нефрэктомии**

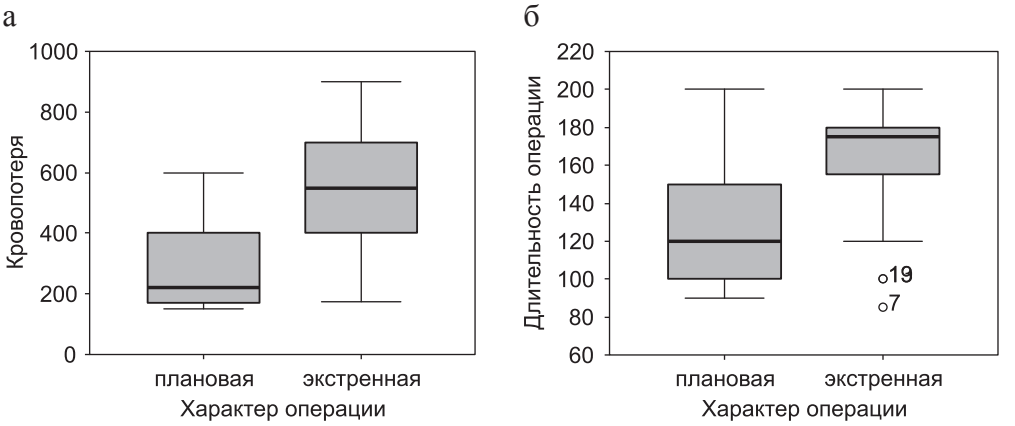


Рис. 3. **Объем кровопотери (а) и длительность операции (б) в зависимости от показаний к билатеральной нефрэктомии**

Во всех 3 группах, где операция выполнялась по экстренным показаниям, летальность была значимо выше, а актуриальная выживаемость, соответственно – ниже, чем при плановом характере БН. При этом у пациентов с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями, этот показатель практически не различался. Летальность составляла 17%, 42 и 43%

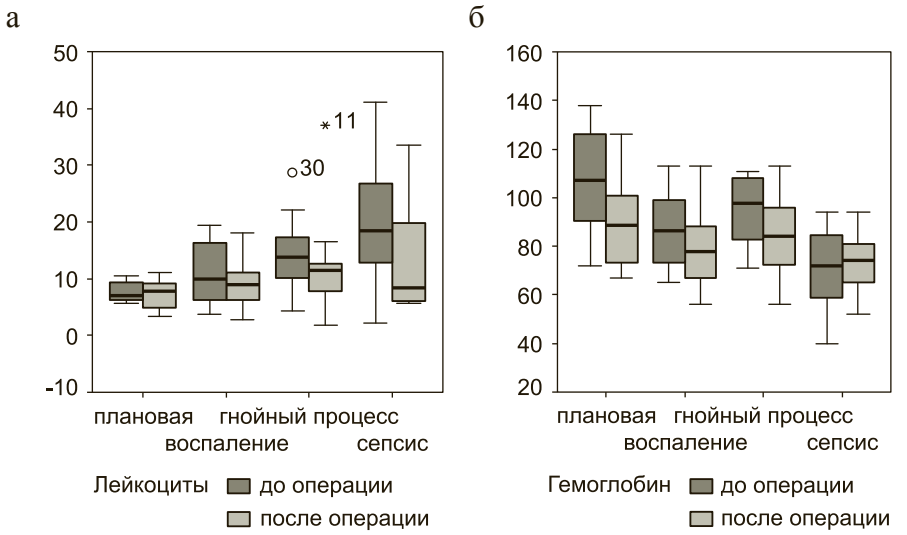


Рис. 4. **Динамика уровня лейкоцитов (а) и гемоглобина (б) после выполнения билатеральной нефрэктомии**

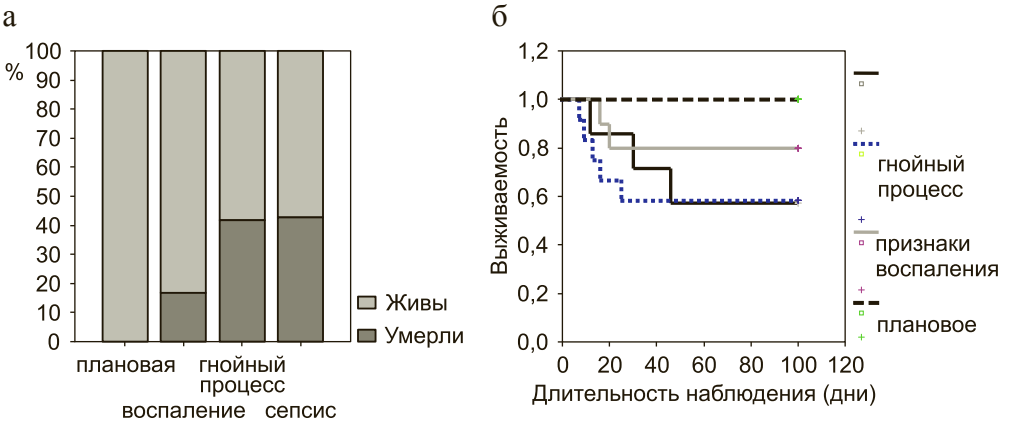


Рис. 5. **Послеоперационная летальность (а) и актуриальная выживаемость (б) пациентов в зависимости от показаний к билатеральной нефрэктомии**

соответственно, тогда как при плановом характере операции не умер ни один пациент (рис. 5).

При исследовании факторов риска летального исхода оценивалось влияние на исход операции таких факторов как возраст и пол пациента, наличие сопутствующей патологии, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, характер оперативного

вмешательства (плановое либо экстренное), лихорадка, наличие мочекаменной болезни, дооперационные вмешательства на мочевыводящих путях, включая наложение нефростомы, стентирование и дренирование кист, время операции и объем кровопотери, а также послеоперационные осложнения, такие как псевдомембранозный колит, пневмония и сепсис. При использовании однофакторного анализа, значимыми прогностическими факторами летального исхода оказались экстренный характер оперативного вмешательства, наличие онкологических заболеваний, дооперационные вмешательства на мочевыводящих путях, большой объем кровопотери, а также развитие послеоперационного псевдомембранозного колита и сепсиса.

При использовании же многофакторного анализа, самостоятельное статистически значимое влияние на прогноз было доказано лишь для послеоперационного сепсиса ($p < 0,001$).

В целом за последние десятилетие тактика ведения пациентов с урологическими осложнениями, развившимися на фоне тХПН, принципиально изменилась. Если раньше БН выполнялась только при подтвержденном гнойно-деструктивном пиелонефрите в обеих почках и рассматривалась как «операция отчаяния», то в последние годы все чаще эта операция выполняется в «холодном периоде» для профилактики гнойно-деструктивных и септических осложнений у больных группы высокого риска. Данная группа может быть характеризована следующими признаками: Т-ХПН, рецидивирующее течение пиелонефрита, наличие урологического заболевания (МКБ, уретерогидронефротическая трансформация с обеих сторон в силу различных причин), поликистоз почек, присутствие в верхних мочевых путях стентов, нефростом, сахарный диабет. В результате применения такого подхода послеоперационная летальность за последние годы значительно снизилась: от 29% в 2012–2015 гг. и 35% в 2016–2017 гг. до 0 в 2018–2019 гг.

Из 45 случаев БН у 30 пациентов операция выполнялась из открытого доступа и в 15 случаях – лапароскопическим методом. Выбор метода оперативного вмешательства определялся в первую очередь характером патологического процесса. Так, при гнойном процессе в почке необходимо отдать предпочтение классическому доступу по Федорову. При отсутствии гнойно-деструктивного пиелонефрита и/или паранефрита наиболее оптимальным вариантом является лапароскопическая нефрэктомия. Так, лапароскопическая операция в большинстве случаев (80%) выполнялась в плановом порядке, и лишь у 3 пациентов имелись клинико-лабораторные признаки воспаления на момент операции. Напротив, во всех случаях гнойно-деструктивного процесса, предпочтение отдавалось открытым методам.

Размеры почек у пациентов с поликистозом также имеют определенное значение при выборе доступа, однако роль этого фактора не является

ключевой. В целом средние размеры почек, удаленных из лапароскопического доступа, действительно были значимо меньше таковых при выполнении операции из открытого доступа: 11,5 ± 5,8 и 18,8 ± 6,8 см ($p < 0,05$). Однако максимальный размер почек, успешно удаленных методом лапароскопии составлял 28 см, что было лишь немногим меньше максимального размера почек, удаленных из открытого доступа (табл. 1).

Основным преимуществом лапароскопического метода принято считать минимальный уровень кровопотери, что особенно актуально у больных, получающим лечение программным гемодиализом, имеющих склонность к кровотечению даже при нормальном анализе коагулограммы. Действительно уровень интраоперационной кровопотери при выполнении операции лапароскопическим методом оказался значимо более низким, чем при выполнении БН из открытого доступа (570,0 ± 170,5 *vs* 209 ± 52,5 соответственно; $p < 0,001$).

Фактором же, ограничивающим возможности использования лапароскопических методов, традиционно принято считать технические сложности выполнения данного метода, и, соответственно большую длительность оперативного вмешательства. Однако в настоящем исследовании время выполнения лапароскопической операции оказалось даже меньшим, чем при лапаротомии (170,5 ± 22,9 *vs* 108,5 ± 17,7; $p < 0,05$).

Таблица 1

Основные характеристики оперативного вмешательства при выполнении билатеральной нефрэктомии открытым и лапароскопическим методом

	Открытый метод	**Лапароскопия**	**p**
Размеры почек	18,8 ± 6,8 19,0 (13,5; 24,0)	11,5 ± 5,8 10 (7; 16)	<0,05
Объем кровопотери	570,0 ± 170,5 590 (415; 700)	209 ± 52,5 200 (170; 250)	<0,001
Время операции	170,5 ± 22,9 175 (160; 180)	108,5 ± 17,7 100 (95; 120)	<0,05
Послеоперационный койко/день	20,5 ± 13,8 16 (10; 29)	19,0 ± 21,5 13 (7; 16)	NS

При более подробном анализе с учетом кривой обучаемости подтвердилась та же закономерность: по мере обучения, время выполнения обеих операций уменьшалось, оставаясь, тем не менее, значимо более низким при использовании лапароскопического метода (рис. 6).

Возможным объяснением этого парадокса может быть тот факт, что при выполнении операции открытым способом значительная часть времени тратится непосредственно на доступ и последующее ушивание опе-

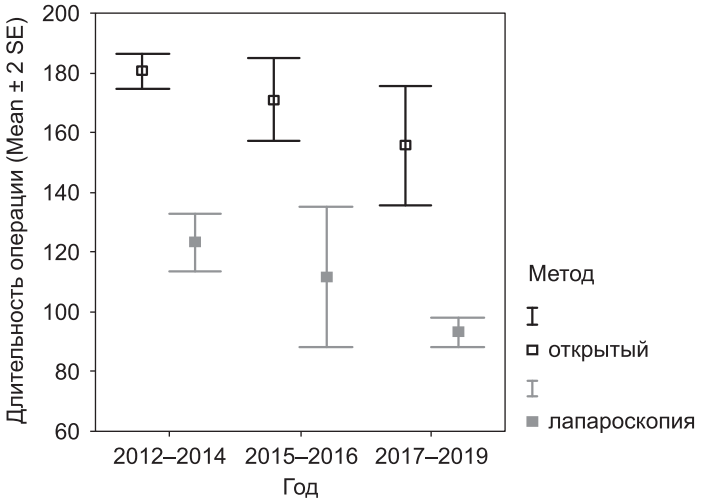


Рис. 6. **Время операции при выполнении билатеральной нефрэктомии открытым и лапароскопическим методом в зависимости от года ее выполнения**

рационной раны, тогда как при лапароскопическом методе, время выполнения этих этапов операции сведено к минимуму.

При сравнении ближайших и отдаленных результатов операций, выполненных различными методами, оказалось, что выживаемость пациентов после лапароскопической БН составляла 100%, тогда как после открытой БН летальность была равна 33%, что оказалось статистически значимым.

Тем не менее, эти различия, так же, как и преимущества лапароскопического метода по другим оцениваемым показателям, могли быть обусловлены различным подходом к выбору метода оперативного лечения при плановых и экстренных операциях. Действительно, в подавляющем большинстве случаев (75%) лапароскопическая БН выполнялась в плановом порядке, тогда как для открытого метода, доля таких пациентов составляла лишь 17%. В связи с этим для более корректного анализа было выполнено сравнение основных характеристик операционного вмешательства лишь у пациентов, не имевших признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса на момент операции.

Однако и для данной категории пациентов, сохранялись все закономерности, описанные ранее для общей группы. Послеоперационная летальность у этих пациентов при открытом методе БН снижалась до 16,7%, а показатели интраоперационной кровопотери и длительности операции оставались значимо более высокими, чем при лапароскопической БН (рис. 7).

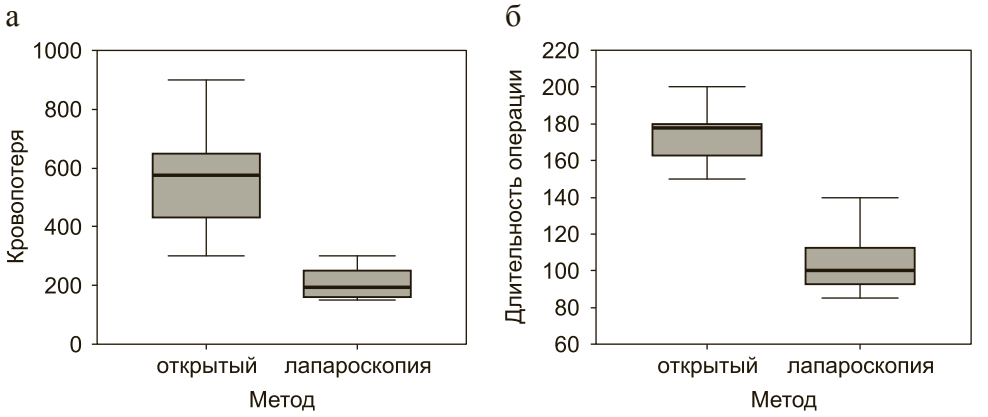


Рис. 7. **Объем кровопотери (а) и длительность операции (б) при выполнении билатеральной нефрэктомии открытым и лапароскопическим методом у пациентов, не имевших признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса**

Средняя продолжительность послеоперационного стационарного лечения практически не различалась, составляя 10 (9; 19) и 11,5 (7; 16) суток.

Таким образом, лапароскопический метод может успешно использоваться при выполнении билатеральной нефрэктомии у пациентов, не имеющих на момент операции признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса. Применение данного метода позволяет значительно снизить объем интраоперационной кровопотери и, при наличии достаточного опыта, сократить время выполнения операции.

Применение лапароскопического метода при выполнении трансплантатэктомии

В период с 2013-го по 2019 г. было выполнено 42 трансплантатэктомии (ТЭ) у пациентов с рецидивом терминальной ХПН после трансплантации почки. Показания к выполнению ТЭ определялись индивидуально, в зависимости от наличия и выраженности признаков системного воспаления и/или гнойно-деструктивного процесса, показаний к отмене ИСТ, и оценки риска осложнений продолжающейся ИСТ при невозможности ее отмены. В качестве контрольной группы были проанализированы клинико-лабораторные данные 158 пациентов, утративших функцию трансплантата в те же сроки, которым ТЭ не выполнялась.

За исключением одного пациента с разрывом трансплантата на фоне терапии антикоагулянтами, во всех случаях причиной ТЭ был активный воспалительный процесс с признаками гнойно-деструктивного пиело-

нефрита либо без таковых. При этом очевидные признаки активного пиелонефрита, связанного в первую очередь с нарушением пассажа мочи, и подтвержденные выделением возбудителя при посеве мочи, а в ряде случаев и лучевыми методами диагностики, имелись лишь у меньшей части пациентов, в остальных же случаях дифференциальный диагноз между активным пиелонефритом трансплантата и системным воспалительным ответом вследствие сохраняющейся активности отторжения в нефункционирующем трансплантате, представлял значительные сложности. На основании представленных диагностических критериев, а также результатах морфологического исследования удаленного почечного аллотрансплантата (ПАТ) были выделены у группы: в первую вошли 13 пациентов с верифицированным гнойно-деструктивным пиелонефритом трансплантата, развившимся на фоне нефросклероза без признаков активного отторжения. Вторую группу с составили 28 пациентов с преимущественно иммунной природой воспалительного процесса в ряде случаев сопровождавшиеся признакми вторичного инфицирования.

В данном фрагменте исследования проводился сравнительный анализ демографических и клинико-лабораторных характеристик двух изучаемых групп. Группы сравнивались между собой, а также с контрольной группой. Помимо этого, в сравнении с контрольной группой оценивались факторы риска развития гнойно-септических осложнений у пациентов с тХПН в исходе утраты функции трансплантированной почки.

При анализе полученных данных, потверждалось впечатление о различиях в причинах развития воспаления в исследуемых группах. Так, у пациентов с гнойным пиелонефритом в большинстве случаев (77%) имело место нарушение оттока мочи, различной природы, тогда как у пациентов с активным отторжением это осложнение отмечалось лишь у одного пациента (3,5%). Среди причин нарушения оттока мочи преобладали случаи пузырно-мочеточникого рефлюкса (ПМР) и доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ДГПЖ). В этой группе также достоверно чаще удавалось обнаружить возбудителя инфекции при посеве мочи: 54% против 7% ($p < 0,01$). Среди возбудителей инфекции преобладала *Klebsiella pneumoniae*, реже отмечался инфекционный процесс, вызванный *Pseudomonas aeruginosa* и в единичных случаях высевались *Clostridium difficile* (анатоксин В), *Staphylococcus epidermidis* и *Corynebacterium tuberculostearicum* (у одного пациента).

Напротив, во второй группе достоверно чаще имелись указания на острое и активное хроническое отторжение как причину развития тХПН. Морфологически верифицированное отторжение по данным биопсии было диагностировано лишь у 2 пациентов (8%) первой группы (в обоих случаях имело место неактивное гуморальное отторжение по сосудистому типу), тогда как второй группе 54% пациентов имели в анамнезе эпизоды отторжения, среди которых преобладали случаи острого и активно-

го хронического гуморального отторжения (39 и 15% для гуморального и клеточного вариантов отторжения соответственно). При этом гуморальное отторжение у всех пациентов сопровождалось признаками высокой активности процесса с картиной острой и/или хронической трансплантационной гломерулопатии (ХТГ) в 75% случаев и диффузным свечением C4d на перитубулярных капиллярах в 92% случаев.

Обращает на себя внимание высокая частота сахарного диабета среди пациентов обеих групп. Доля пациентов с СД составила 38 и 25% среди пациентов первой и второй групп, что было значимо выше, чем в группе контроля, где СД отмечался лишь у 10,5% пациентов ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ первой и второй групп соответственно).

Таким образом, непосредственная причина ТЭ действительно различалась у пациентов выделенных групп, и если в случаях рецидивирующего пиелонефрита на фоне нарушений уродинамики у пациентов с длительным стажем приема ИСТ необходимость выполнения операции для предупреждения развития гнойно-септических осложнений не вызывает сомнений, то у пациентов с признаками системного воспаления без явного пиелонефрита, показания к выполнению ТЭ менее очевидны.

Одним из аргументов в пользу удаления почечного трансплантата является возможная активация иммунного ответа при резком снижении ИСТ после прекращения функции трансплантата. Действительно, у большинства пациентов из группы системного воспаления (22 из 28 – 78%) имели признаки активного отторжения в удаленном трансплантате. Почти в половине из них выявлялась картина тяжелого сосудистого отторжения 2–3-й степени по Banff-классификации с картиной трансмурального/некротизирующего артериита и участками кортикального некроза 10 из 28 (36%) (рис. 8). У 3 пациентов с подобными изменениями отмечались признаки вторичного инфицирования, в том числе с формированием микроабсцессов у одного из них.

Среди пациентов, которым трансплантатэктомия выполнялась в связи с картиной гнойного пиелонефрита, несмотря на снижение ИСТ, признаки активного отторжения отмечались лишь у 5 человек из 13 (38%; $p = 0,012$) (рис. 9).

При этом активное сосудистое отторжение (острое и/или хроническое) в удаленном почечном трансплантате отмечалось у всех 12 пациентов с верифицированным по биопсии гуморальным отторжением трансплантата, тогда как среди пациентов с клеточным отторжением, либо не имевших отторжения в анамнезе, картина активного отторжения на момент ТЭ отмечалась в 50 и 27% случаев соответственно.

Таким образом, риск активации иммунного ответа был наиболее высок у пациентов, уже имевших картину отторжения по данным предшествующей биопсии ПАТ. В условиях сохраняющейся активации иммунного ответа редуцированная ИСТ, использующаяся после утраты функции

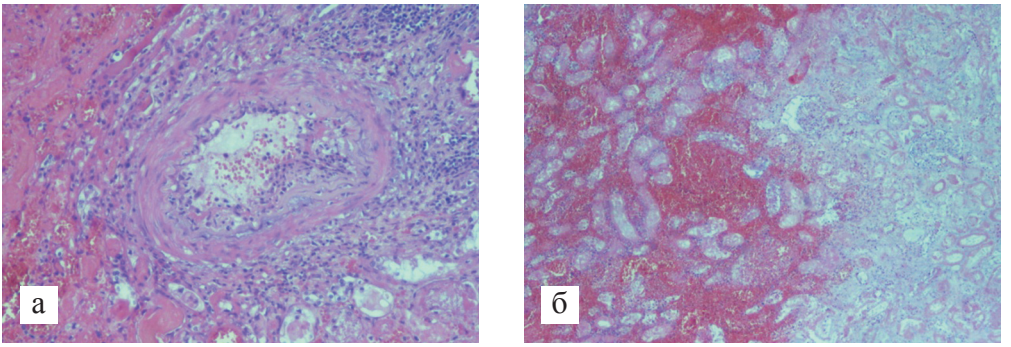


Рис. 8. **Острое сосудистое отторжение (а) и зона кортикального некроза (б) в удаленном почечном трансплантате**

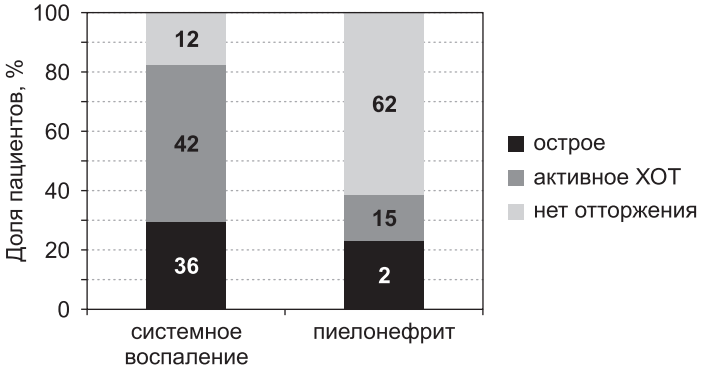


Рис. 9. **Частота выявления признаков активного отторжения в удаленном трансплантате в зависимости от причины трансплантатэктомии**

трансплантата, не позволяла в полной мере контролировать этот процесс и не предупреждала развитие наиболее тяжелых форм сосудистого отторжения вплоть до некротизирующего васкулита с формированием зон кортикального некроза. С другой стороны, вынужденное продолжение ИСТ у пациентов, получающих лечение гемодиализом способствует вторичному инфицированию зон деструкции почечной ткани образовавшихся вследствие тяжелого сосудистого отторжения, что зачастую лимитирует возможности консервативного лечения этой категории пациентов.

На следующем этапе был выполнен однофакторный анализ, в котором оценивалась выраженность и частота встречаемости факторов, которые потенциально могут определять необходимость выполнения ТЭ у пациентов с рецидивом терминальной ХПН в почечном трансплантате. В качестве подобных факторов рассматривались пол и возраст пациентов, по-

рядковый номер трансплантации, сахарный диабет, нарушение пассажа мочи (как правило вследствие ДГПЖ, ПМР либо стриктуры мочеточника), длительность приема ИСТ, а также острое либо хроническое активное отторжение трансплантата в анамнезе.

Различия между пациентами, которым был удален ПАТ, и теми, кому ТЭ не выполнялась, были лишь в нарушении уродинамики (26,2 *vs* 4,4%; $p < 0,001$) и частотой выявления сахарного диабета (26,2 *vs* 10,1%; $p = 0,01$). Помимо этого, пациенты которым выполнялась ТЭ, были значимо старше: средний возраст составил 46,6%4 ± 12,6 (медиана – 40 лет), тогда как в контрольной группе пациенты он был равен 41,4 ± 12,8 (медиана – 47,5 года).

При использовании же многофакторного регрессионного анализа в модели Кокса единственным фактором, достоверно повышающим вероятность ТЭ, оказалось наличие у пациента сахарного диабета (OR-3,31; $p = 0,017$).

Тем не менее создавалось впечатление, что при сочетании нескольких из вышеперечисленных факторов их влияние на почечный трансплантат потенцировалось. В следующем фрагменте исследования оценивалась частота встречаемости сочетаний ряда факторов, имеющих потенциальное значение в развитии осложнений, требующих проведения ТЭ.

В первую модель были включены 6 потенциальных факторов риска, таких как возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, повторная трансплантация и гуморальное отторжение в анамнезе, а также нарушение уродинамики (рис. 10).

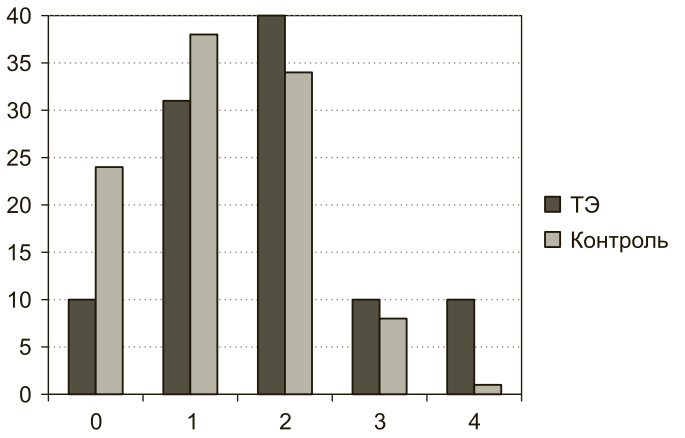


Рис. 10. **Количество потенциальных факторов риска у пациентов, перенесших ТЭ, в сравнении с пациентами, которым трансплантатэктомия не выполнялась (Модель № 1)**

В модели, включавшей 4 основных фактора риска, таких как возраст старше 50 лет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, сахарный диабет и нарушение уродинамики, сохранялись те же закономерности, при этом различия между группами оказались статистически значимыми (рис. 11).

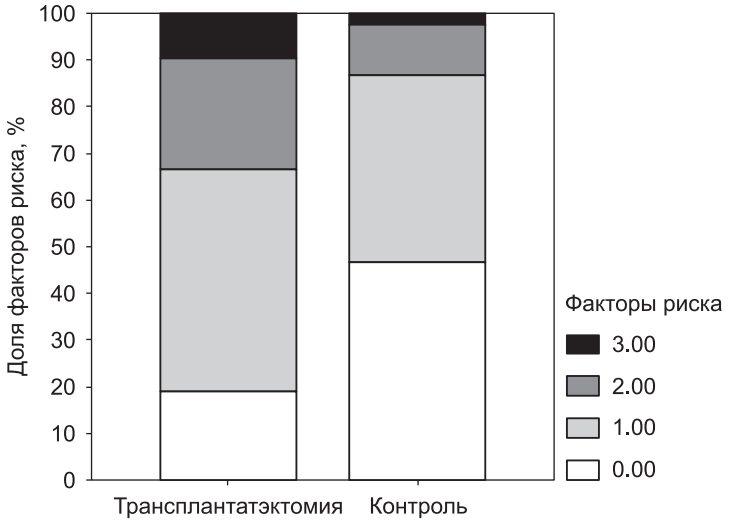


Рис. 11. **Количество потенциальных факторов риска у пациентов, перенесших трансплантатэктомию, в сравнении с пациентами, которым трансплантатэктомия не выполнялась (Модель № 2)**

В целом из 23 человек, имевших более 3 факторов риска, 35% пациентов была выполнена ТЭ, тогда как из 177 пациентов, имевших менее 3 подобных факторов, доля пациентов, которым была выполнена ТЭ, составила 19%, а у 42 пациентов, вообще не имевших факторов риска, – лишь 9%. Летальность же у этих пациентов на протяжении последующего периода наблюдения составила 12,5% (1 из 8) у пациентов, перенесших ТЭ, и 26,7% (4 из 15) у тех, кому ТЭ не выполнялась ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие значимых различий, тенденция к снижению выживаемости пациентов, которым ТЭ не выполнялась, несмотря на наличие комбинации из 3 и более потенциальных факторов риска, свидетельствует в пользу необходимости выполнения ТЭ у данной категории больных.

Таким образом, несмотря на то, что в многофакторной модели было доказано самостоятельное прогностическое значение лишь для такого фактора, как наличие у пациента сахарного диабета, в данном фрагменте исследования было доказано, что сочетание 3 и более факторов риска, таких как возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, повторная трансплантация,

гуморальное отторжение в анамнезе, а также нарушение уродинамики, потенцируют риск развития осложнений, требующих проведения ТЭ.

Для оценки ближайших и отдаленных результатов ТЭ оценивалась летальность и актуриальная выживаемость пациентов после ТЭ в сравнении с контрольной группой. При одинаковом периоде наблюдения, показатели летальности оказались более высокими, у пациентов, перенесших ТЭ по сравнению с таковыми у пациентов контрольной группы (11,9 и 5,7% соответственно p = 0,03). Актуриальная выживаемость с момента прекращения функции трансплантата также значимо различалась между исследуемой и контрольной группами, составляя к 1 году 88 и 98% соответственно, к 3 годам этот показатель составлял 83 и 97% в исследуемой и контрольной группах соответственно (p = 0,002) (рис. 12, а). При этом в подавляющем большинстве случаев, летальные исходы отмечались в ближайшем послеоперационном периоде. При сравнении же выживаемости пациентов, переживших первый месяц после операции, показатели ее практически не различались, составляя 95 и 90% *vs* 98 и 97% в к 1 и 3 годам в исследуемой и контрольной группах соответственно (p > 0,05) (рис. 12, б).

Таким образом, отдаленные результаты, прежде всего, определяются непосредственным исходом операции, который, в свою очередь, зависит от причины выполнения ТЭ (системное воспаление либо обструктивный пиелонефрит), а также характера оперативного вмешательства (плановое либо экстренное).

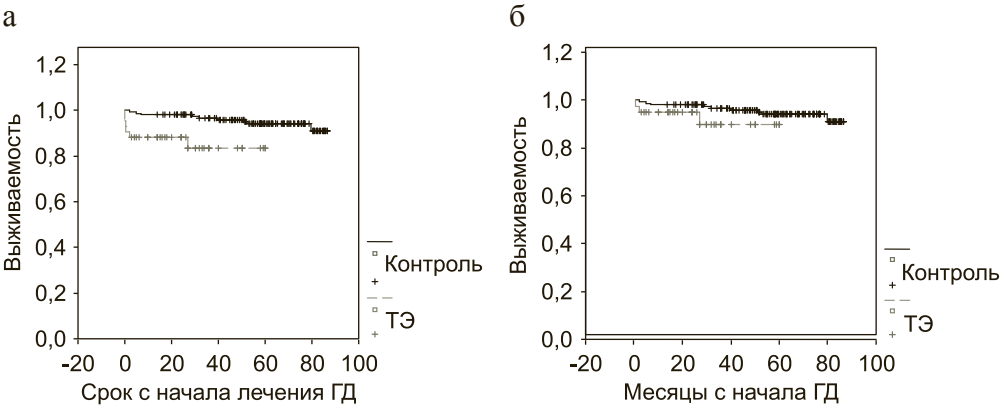


Рис. 12. **Актуриальная выживаемость пациентов после трансплантатэктомии в сравнении с контрольной группой (без выполнения трансплантатэктомии): а – общая группа; б – пациенты после трансплантатэктомии, пережившие первый месяц после операции**

Так, в подгруппе пациентов с системным воспалением летальность составила 7,4%, что значимо не отличалось от этого показателя в контрольной группе, составлявшего 7,6%. Тогда как в подгруппе пациентов с пиелонефритом трансплантата летальность была равна 23,1%.

Наиболее вероятным объяснением столь высокой летальности у этой категории пациентов является высокая частота операций, выполненных по экстренным показателям. Действительно в 38% случаев на момент операции уже имелись признаки гнойно-деструктивного пиелонефрита либо сепсиса.

Еще более выраженные различия в выживаемости пациентов отмечались в зависимости от характера оперативного вмешательства: летальность при плановой операции составила 4% (1 пациент из 27), тогда как при экстренном характере операции этот показатель составил 33% ($p = 0,002$).

Таким образом, нефункционирующий почечный трансплантат является источником осложнений, связанных с активацией иммунного ответа при снижении ИСТ. С другой стороны, в условиях сохраняющейся ИСТ повышается риск вторичного инфицирования зон некроза почечной ткани, сформировавшихся вследствие активного сосудистого отторжения. В связи с этим при наличии рассмотренных выше факторов риска развития описанных осложнений, представляется оправданным выполнение ТЭ в плановом порядке, что позволяет не только уменьшить симптомы системного воспаления и предупредить развитие гнойно-септических осложнений, но и минимизировать риск развития других патологических процессов, связанных с продолжающимся приемом иммуносупрессантов.

Из 42 случаев ТЭ у 28 пациентов операция выполнялась из открытого доступа, и в 14 случаях – лапароскопическим методом. Выбор метода оперативного вмешательства определялся в первую очередь показаниями к операции и степенью ее ургентности. Так, в случаях гнойно-деструктивного процесса, предпочтение отдавалось открытым методам. Также из открытого доступа выполнялись и плановые операции в период с 2012-го по 2016 г. Однако начиная с 2016 г. плановая ТЭ у большинства пациентов выполнялась лапароскопическим методом. А у 5 пациентов ТЭ выполнялась из лапароскопического доступа и при наличии клинико-лабораторных признаков активного воспаления.

Основные характеристики оперативного вмешательства при выполнении ТЭ открытым и лапароскопическим методом приведены в табл. 2.

Длительность послеоперационного стационарного лечения после операции, выполненной лапароскопическим методом, оказалась ниже более чем в два раза по сравнению с открытым методом ТЭ. Медиана этого показателя составляла 7 и 16,5 дня соответственно ($p < 0,001$), рис. 13.

При сравнении ближайших и отдаленных результатов операций, выполненных различными методами, оказалось, что летальность пациентов

Таблица 2

Основные характеристики оперативного вмешательства при выполнении трансплантатэктомии открытым и лапароскопическим методом

	Открытый метод	Лапароскопия	p
Объем кровопотери	407,9 ± 259,5 320 (225; 520)	86,9 ± 45,7 70 (50; 115)	<0,001
Время операции	91,8 ± 16,5 90 (81,0; 102,5)	105 ± 44,5 87 (79; 132)	NS
Послеоперационный койко/день	19,3 ± 12,9 16,5 (11,3; 21,8)	10,5 ± 10,8 7,0 (5,0; 11,5)	<0,001

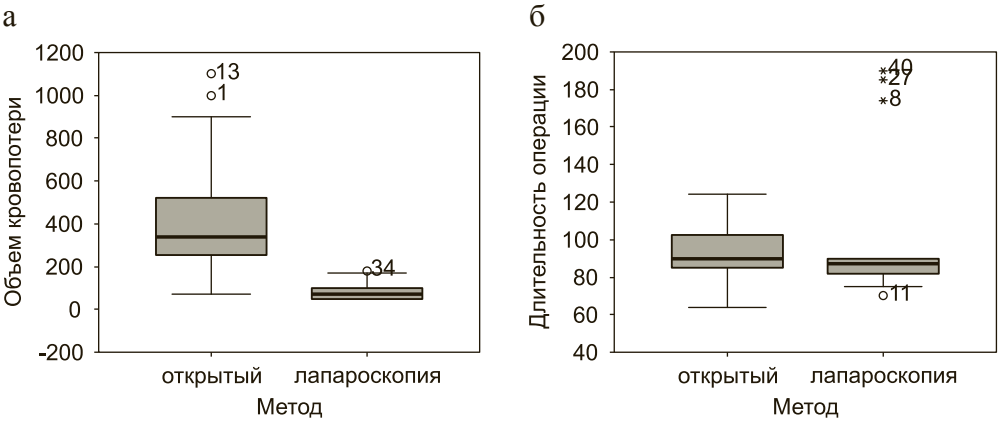


Рис. 13. **Объем интраоперационной кровопотери (а) и длительность операции (б) при выполнении трансплантатэктомии открытым и лапароскопическим методом**

после лапароскопической ТЭ составляла 7%, практически не отличаясь от таковой в контрольной группе, тогда как после открытой ТЭ летальность была в 3 раза выше и составляла 21% ($p < 0,01$). Однако эти различия во многом были обусловлены большей частотой операций, выполнявшихся по плановым показаниям среди лапароскопических ТЭ. При сравнении же результатов операционного вмешательства у пациентов, не имевших признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса на момент операции, выполненной открытым методом, послеоперационная летальность значимо не отличалась от таковой при лапароскопической ТЭ – 11,7 *vs* 7% ($p > 0,05$).

Однако даже после исключения из исследования случаев выполнения ТЭ в ургентном порядке, при сопоставимой длительности операции такие

показатели, как объем интраоперационной кровопотери и длительность послеоперационного стационарного лечения, оставались значимо более низкими при лапароскопической по сравнению с открытой ТЭ (табл. 3).

Таблица 3

Основные характеристики оперативного вмешательства при выполнении трансплантатэктомии открытым и лапароскопическим методом у пациентов, не имевших гнойно-септических осложнений на момент операции

	Открытый метод	**Лапароскопия**	**p**
Объем кровопотери	407,6 ± 265,5 280 (220; 545)	86,9 ± 45,7 70 (50; 115)	<0,001
Время операции	90,6 ± 17,1 90 (79,5; 102,5)	105 ± 44,5 87 (79; 132)	>0,05
Послеоперационный койко/день	15,9 ± 8,7 13 (11; 19)	10,5 ± 10,8 7,0 (5,0; 11,5)	<0,001

Эти различия уже не могли объясняться большей тяжестью состояния и ургентным характером операций, выполняемых из открытого доступа.

Таким образом, лапароскопический метод может успешно использоваться при выполнении трансплантатэктомии у пациентов не имеющих на момент операции признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса. Применение данного метода позволяет значительно снизить объем интраоперационной кровопотери при сопоставимом времени выполнения операции.

Дополнительным преимуществом лапароскопической ТЭ является возможность выполнения последующей трансплантации почки на те же сосуды. Эта возможность определяет преимущества данного метода выполнения ТЭ у пациентов с утратой функции трансплантата после повторных АТП, делая возможность выполнения 3-й либо 4-й трансплантации почки. В этих целях лапароскопическая ТЭ нефункционрующего почечного трансплантата может выполняться до наступления тХПН (за счет сохраняющейся функции второго почечного трансплантата), что значительно облегчает как подготовку пациента к операции, так и течение послеоперационного периода.

Симультанная билатеральная нефруретерэктомия с цистопростатэктомией ad bloc

Сочетание онкологического и гнойно септического процесса требует выполнения повторных многоэтапных хир. вмешательств, повышая риск интра- и послеоперац осложнений. Еще больше повышается риск ранней послеоперационной летальности у коморбидных больных на фоне ЗПТ,

что делает выполнение хирургического пособия открытым методом нецелесообразным.

В настоящем исследовании было выполнено 7 лапароскопических операций, в том числе в 6 случаях имела место описанная сочетанная патология. Все пациенты были направлены из других ЛПУ, где им было отказано в выполнении оперативного вмешательства в связи с крайне высоким риском летального исхода.

Средняя длительность оперативного вмешательства составила 160 ± 48,2 мин, объем интраоперационной кровопотери – 250 ± 65,5 мл. Длительность стационарного лечения находилась в диапазоне от 22 до 42 дней (в среднем 28,7 ± 8,7 дней). Летальный исход был зафиксирован у одного пациента с нарушением функции тазовых органов и нейрогенным мочевым пузырем с двухсторонним уретерогидронефрозом на фоне травмы шейного отдела позвоночника, осложненным развитием гнойного цистита, гнойного уретеропиелита, хронического часто рецидивирующего пиелонефрита и хронического часто рецидивирующего простатита. Операция выполнялась в условиях уросепсиса. Смерть наступила на 15-е сутки, основной ее причиной была острая сердечно-сосудистая недостаточность. В настоящий момент средний срок наблюдения составляет 27,1 ± 17,7 мес. (от 8 до 54 мес.), все пациенты живы, рецидива опухоли и отдаленных метастазов не отмечено ни в одном случае. Таким образом, выполнения удаление мочевого комплекса лапароскопическим методом позволяет одномоментно избавить пациента от онкологического процесса и источника воспалительной интоксикации.

Таким образом, настоящие исследование продемонстрировало возможность безопасного применения и высокую эффективность лапароскопических вмешательств у пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

Выводы

1. Выполнение билатеральной нефрэктомии целесообразно проводить в плановом порядке для профилактики гнойно-деструктивных и септических осложнений у пациентов с тХПН, относящихся к группе высокого риска. При выполнении билатеральной нефрэктомии в плановом порядке частота послеоперационных осложнений составляет 13%.
2. Факторами, влияющими на развитие интра- и послеоперационных осложнений, а также послеоперационную летальность при билатеральной нефрэктомии являются: ургентный характер операции, наличие гнойно-деструктивных осложнений и сепсиса. Выполнение билатеральной нефрэктомии в плановом порядке позволяет снизить

число послеоперационных осложнений на 40,5% и послеоперационную летальность на 30% в сравнении с экстренными операциями.

3. Лапароскопический метод может успешно использоваться при выполнении билатеральной нефрэктомии у пациентов, не имеющих на момент операции признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса. Применение лапароскопического метода позволяет снизить объем интраоперационной кровопотери на 66%, ускорить процесс послеоперационной реабилитации и сократить время выполнения операции на 43% в сравнении с открытыми операциями.
4. У пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом и нарушением уродинамики или гуморальным отторжением в анамнезе, особенно при наличии таких факторов риска как: возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, повторная трансплантация, резко возрастает риск осложнений, потенциально требующих выполнения трансплантатэктомии. Трансплантатэктомия у пациентов, имеющих 3 и более факторов риска, позволяет снизить летальность в отдаленном периоде с 25 до 14%.
5. Выполнение трансплантатэктомии в экстренном порядке при развитии у пациентов гнойно-септических осложнений является основной причиной послеоперационной летальности. Выполнение трансплантатэктомии в плановом порядке в сравнении с экстренной операцией позволяет снизить послеоперационную летальность с 30,2 до 14%, уменьшить симптомы системного воспаления и предупредить развитие гнойно-септических осложнений, а также минимизировать риск развития других патологических процессов, связанных с предшествовавшим длительным приемом иммуносупрессантов.
6. Лапароскопическая трансплантатэктомия по сравнению с открытой операцией обеспечивает минимальный объем интраоперационной кровопотери (в 4 раза ниже, чем при трансплантатэктомии открытым доступом), быструю послеоперационную реабилитацию со снижением средней продолжительности стационарного лечения до 7 суток, отсутствие больших хирургических доступов и меньший риск гнойно-септических раневых осложнений.
7. У пациентов, получающих заместительную почечную терапию, показанием к лапароскопическому удалению единым блоком органокомплекса, включающего почки, мочеточники, мочевой пузырь, простату и семенные пузырьки, является сочетание онкологического процесса мочевого пузыря с гнойным пиелонефритом.
8. Разработанная техника лапароскопического удаления единым блоком органокомплекса, включающего почки, мочеточники, мочевой пузырь, простату и семенные пузырьки, позволяет предупредить

диссеминацию опухолевых клеток и прогрессирование гнойно-септического процесса у больных с иммунодефицитом на фоне онкологического заболевания и заместительной почечной терапии.

Практические рекомендации

1. Пациентам с тХПН при наличии урологического заболевания (мочекаменная болезнь, уретерогидронефротическая трансформация), рецидивирующим течением пиелонефрита, предшествующими вмешательствами на верхних мочевых путях, особенно у пациентов с сахарным диабетом, а также поликистозом почек с осложненными кистами, рекомендовано выполнение билатеральной нефрэктомии в плановом порядке.
2. Выбор метода билатеральной нефрэктомии зависит от тяжести состояния пациента, наличия и выраженности сопутствующей патологии, наличия и степени выраженности гнойных изменений в почках и степени подготовленности хирургической бригады. При плановом характере операции лапароскопический метод носит приоритетный характер.
3. Пациентам с нефункционирующим почечным трансплантатом в случаях нарушения уродинамики с часто рецидивирующим пиелонефритом, а также в случаях верифицированного гуморального отторжения в анамнезе, особенно при наличии таких факторов риска, как возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, рекомендовано выполнение трансплантатэктомии в плановом порядке.
4. При плановом характере операции, в отсутствие гнойных изменений, трансплантатэктомию рекомедовано выполнять лапароскопическим методом.
5. Дополнительным преимуществом лапароскопической трансплантатэктомии является возможность выполнения последующей трансплантации почки на те же сосуды. Эта возможность определяет преимущества данного метода выполнения трансплантатэктомии у пациентов с утратой функции трансплантата после повторных аллотрансплантаций почки, делая возможность выполнения 3-й, либо 4-й трансплантации почки.
6. При наличии у пациентов, получающих лечение гемодиализом, инвазивного рака мочевого пузыря в сочетании с гнойным пиелонефритом, целесообразно выполнение хирургического вмешательства в объеме нефроуретероцистопростатвезикулэктомии единым блоком лапароскопическим доступом.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Трушкин, Р.Н.** Камень трансплантированной почки (случай из практики) / **Р.Н. Трушкин**, А.В. Гейниц, Н.В. Морозов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 6 (44). – С. 65–67.
2. Морозов, Н.В. Оптимизация методов лечения нефролитиаза трансплантированной почки / Н.В. Морозов, **Р.Н. Трушкин**, И.В. Кононков // Московский хирургический журнал. – 2010. – № 4 (14). – С. 26–28.
3. Лапароскопическая коррекция непротяженных дефектов нижней трети мочеточника / О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, Н.Б. Забродина, **Р.Н. Трушкин** и др. // Московский хирургический журнал. – 2013. – № 6 (34). – С. 35–40.
4. Реконструктивная лапароскопическая субтотальная пластика мочеточника по Боари / О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, Н.Б. Забродина, **Р.Н. Трушкин** и др. // Московский хирургический журнал. – 2013. – № 5 (33). – С. 60–63.
5. Лубенников, А.Е. Нефролитиаз у реципиентов почечного трансплантата. Современный взгляд на тактику лечения. Обзор литературы / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, Л.Ю. Артюхина // Хирургическая практика. – 2013. – № 4. – С. 58–62.
6. Лапароскопическая пластика мочеточника по Боари / О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, **Р.Н. Трушкин**, А.М. Сысоев // Хирургическая практика. – 2014. – № 3. – С. 53–56.
7. Оптимизация режимов заместительной почечной терапии, по почечным и внепочечным показателям у больных с тяжелым острым панкреатитом / **Р.Н. Трушкин**, М.С. Ветшев, О.Л. Подкорытова, А.Е. Лубенников / Хирургическая практика. – 2014. – № 3. – С. 67–73.
8. Лубенников, А.Е. Малоинвазивные технологии в лечении больных со стриктурой мочеточника после трансплантации почки / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, Н.Е. Щеглов // Хирургическая практика. – 2014. – № 1. – С. 97–101.
9. Изменения нижних мочевых путей у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточностью и после трансплантации почки / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, О.Л. Подкорытова., Н.Е. Щеглов // Московский хирургический журнал. – 2014. – № 1 (35). – С. 57–62.
10. Лубенников, А.Е. Современные взгляды на проблему удаления почечного трансплантата / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, Л.Ю. Артюхина // Московский хирургический журнал. – 2014. – № 4 (38). – С. 49–51.
11. **Трушкин, Р.Н.** Современные аспекты в лечении урологических заболеваний после трансплантации почки / **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников, О.Л. Подкорытова // Московский хирургический журнал. – 2014. – № 5 (39). – С. 43–55.
12. Лубенников, А.Е. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс после трансплантации почки / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, О.Л. Подкорытова // Московский хирургический журнал. – 2014. – № 3 (37). – С. 64–68.

13. Лубенников, А.Е. Роль малоинвазивных методов в лечении урологических осложнений и заболеваний после трансплантации почки в отдаленном периоде / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, О.Л. Подкорытова // Нефрология и диализ. – 2014. – № 4 (16). – С. 426–438.
14. **Трушкин, Р.Н.** Бактериальные инфекции мочевыводящих путей у больных после трансплантации почки / **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников, А.И. Макуров // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 80–84.
15. **Трушкин, Р.Н.** Малоинвазивные методы лечения поздних урологических осложнений после трансплантации почки. Часть 1 / **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников // Московский уролог. – 2014. – № 6. – С. 25–27.
16. **Трушкин, Р.Н.** Малоинвазивные методы лечения поздних урологических осложнений после трансплантации почки. Часть 2 / **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников // Московский уролог. – 2015. – № 1. – С. 27–29.
17. Билатеральная нефруретерэктомия с цистпростатэктомией ad bloc, лимфаденэктомия у пациента с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и раком мочевого пузыря T2BN0M0 / В.И. Вторенко, **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников и др. // Урология. – 2015. – №2. – С. 126–129.
18. Лубенников, А.Е. Клинико-морфологические сопоставления у больных с пересаженной почкой и рецидивом терминальной стадии хронической почечной недостаточности, перенесших трансплантатэктомию. Материалы 1-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «Актуальные вопросы урологии» / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, Е.С. Столяревич // Урологические ведомости. – 2015. – № 1 (5). – С. 108–109.
19. Нефрэктомия у больных с терминальной стадий хронической почечной недостаточности и активным течением пиелонефрита / **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников, А.М. Сысоев, А.А. Соколов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 4. – С. 104–109.
20. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с макрогематурией в урологических стационарах г. Москвы / В.А. Малхасян, В.Ю. Иванов, Л.А. Ходырева и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 4. – С. 10–16.
21. Анализ и оптимизация медицинской помощи пациентам с острой задержкой мочеиспускания, поступающим в стационары г. Москвы / В.А. Малхасян, В.Ю. Иванов, Л.А. Ходырева и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 2. – С. 4–7.
22. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах г. Москвы / В.А. Малхасян, В.Ю. Иванов, Л.А. Ходырева и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 4. – С. 18–25.
23. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом в урологических стационарах

г. Москвы / В.А. Малхасян, В.Ю. Иванов, Л.А. Ходырева и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 4. – С. 26–30.

24. **Трушкин, Р.Н.** Диагностика и лечение больных с поликистозом почек и инфицированными кистами / **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников, К.С. Погодина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 4. – С. 100–102.
25. Первый отечественный опыт лапароскопического удаления трансплантированной почки / М.А. Лысенко, В.И. Вторенко, **Р.Н. Трушкин** и др. // Урология. – 2016. – № 4. – С. 104–107.
26. Билатеральная нефрэктомия у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и активным течением хронического пиелонефрита / М.А. Лысенко, В.И. Вторенко, **Р.Н. Трушкин** и др. // Урология. – 2016. – № 1. – С. 46–50.
27. Лапараскопическая резекция трансплантированной почки по поводу почечно-клеточного рака T1aN0M0. Клиническое наблюдение / В.И. Вторенко, **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников, Н.О. Колесников // Урология. – 2017. – № 1. – С. 71–75.
28. **Трушкин, Р.Н.** Лапароскопический уретеро-уретероанастомоз мочеточника трансплантированной почки с собственным мочеточником реципиента по поводу протяженной стриктуры / **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников, Н.О. Колесников // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 1. – С. 116–119.
29. Перкутанная электрокоагуляция в качестве метода гемостаза после перкутанной нефролитолапаксии / **Р.Н. Трушкин**, П.Т. Сурков, А.Е. Лубенников и др. // Вестник урологии. – 2017. – № 5 (3). – С. 95–101. doi: 10.21886/2308-6424-2017-5-3-95-101.
30. **Трушкин, Р.Н.** Лигатурные конкременты после трансплантации почки / **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников, П.Т. Сурков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 1. – С. 76–78.
31. **Трушкин, Р.Н.** Лапароскопическая билатеральная трансплантатэктомия. Клиническое наблюдение. / **Р.Н. Трушкин**, А.Е. Лубенников, Д.А. Кувырдин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 3. – С. 80–83.
32. Инструментальная пальпация в эндоскопической хирургии почек: Опыт применения / Р.Ф. Солодова, М.П. Толстых, Т.К. Исаев, **Р.Н. Трушкин** и др. // Вестник РГМУ. – 2018. – № 5, VESTNIKQMU.RU
33. Instrumental mechanoreceptoric palpation in renal surgery: a pilot study / R. Solodova, M. Tolstykh, T. Isaev, R. Trushkin et al. // European Journal of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 45, Issue 2. – P. e75–76.

Список сокращений

ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХГН – хронический гломерулонефрит
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ГД – гемодиализ
БН – билатеральная нефрэктомия
МКБ – мочекаменная болезнь
ТЭ – трансплантатэктомия
АДПК – аутосомно-доминантный поликистоз почек
АТП – аллотрансплантация почки
ОЦК – объем циркулирующей крови
МРТ – магниторезонансная томография
КТ – компьютерная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ДЛИТЕЛЬНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА С КРИТИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Халилулин Т.А., Готье С.В., Захаревич В.М.

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) различной этиологии является одной из наиболее распространенных патологий среди взрослого населения развитых стран. По всему миру насчитывается более 23 миллионов человек, страдающих ХСН, и их число неуклонно растет. Распространенность хронической сердечной недостаточности I–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) в РФ составляет 7% от общего населения (около 7,9 млн человек), ХСН с клиническими проявлениями (II–IV ФК по NYHA) – 4,5% (5,5 млн человек) и терминальной ХСН (III–IV ФК) – 2,1% (2,4 млн человек) [Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ, 2013]. По мнению Американской ассоциации сердца, пятилетняя выживаемость пациентов с IV ФК по NYHA составляет менее 20% [Kormos R.L. et al., 2012].

Трансплантация сердца была и остается единственным радикальным, и в то же время, ограниченным количеством доступным донорских органов, методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» долгие годы остается лидером в оказании трансплантологической помощи не только в России, но и вышел на ведущие позиции среди мировых трансплантационных центров по количеству ежегодно выпол-

няемых трансплантаций сердца. Увеличение числа больных с рефрактерной ХСН, тяжесть их исходного состояния, сопутствующей патологии и дефицит донорских органов в совокупности создают условия для активного применения различных систем вспомогательного кровообращения.

Достижения кардиологии в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями привели к увеличению продолжительности жизни больных хронической сердечной недостаточностью и, как следствие, реципиенты, нуждающиеся в трансплантации сердца, стали старше и отягощены большим «багажом» сопутствующей патологии (высокая легочная гипертензия, сахарный диабет тяжелого течения, онкология и др.), которая в ряде случаев может являться абсолютным или относительным (временным) противопоказанием к операции.

В последние годы более 40% реципиентов с критической сердечной недостаточностью нуждаются в имплантации систем вспомогательного кровообращения до трансплантации сердца [Holman W.L. et al., 2009]. Применение методов вспомогательного кровообращения в последние годы становится стандартной процедурой для лечения больных с терминальной стадией сердечной недостаточности. В последнее десятилетие применение имплантируемых насосов стало широко использоваться не только в качестве «моста» к трансплантации сердца, но и для имплантации на постоянной основе у больных, которым по ряду причин трансплантация донорского сердца не может быть выполнена [Иткин Г.П. и др., 2012, 2014].

Исследования VIII Международного регистра механической циркуляторной поддержки (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support – INTERMACS), проведенные в период с 2006-го по декабрь 2016 г., показали, что более чем в 95% случаях применяются системы с непульсирующим потоком – осевые насосы, имплантируемые, преимущественно в обход левого желудочка сердца. За этот период времени клиническая практика применения имплантируемых систем с непульсирующим потоком насчитывала более 20 000 случаев в 180 различных клиниках мира [Kirklin J.K., 2017].

Применение систем длительной механической поддержки кровообращения «дарит» пациентам не только время для лечения сопутствующей патологии и возможность «дождаться» успешной трансплантации сердца, но и высокое качество жизни в этот период, а в ряде случаев, может служить окончательным вариантом лечения [Готье С.В. и др., 2016, 2017]. Тем не менее, продолжительность жизни пациентов с имплантированной системой механической поддержки кровообращения может быть ограничена рядом вероятных осложнений, наиболее важным из которых в ранние послеоперационные сроки является развитие правожелудочковой недостаточности. Разработка первого отечественного осевого насоса и ори-

гинальной хирургической техники его имплантации, медикаментозной тактики ведения пациентов после операции, а также анализ результатов использования систем длительной механической поддержки кровообращения позволит улучшить результаты лечения пациентов с критической сердечной недостаточностью.

Увеличение продолжительности и качества жизни реципиентов сердца является приоритетной задачей трансплантологии, а ключом к решению этих вопросов является эффективная работа на всех этапах трансплантационного процесса, сочетающая современные хирургические и терапевтические подходы.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения потенциальных реципиентов в период ожидания донорского сердца с помощью длительной механической поддержки имплантируемым осевым насосом, включая экспериментальную апробацию, оценку эффективности и внедрение в клиническую практику.

Задачи исследования

1. Провести экспериментальную апробацию имплантируемого осевого насоса АВК-Н, разработать методику имплантации в эксперименте и дать заключение о возможности его дальнейшего применения в клинической практике.
2. Оптимизировать хирургическую тактику имплантации осевого насоса у пациентов с критической сердечной недостаточностью, в том числе в качестве «моста» к трансплантации сердца.
3. На основании данных предоперационного эхокардиографического исследования выявить предиктор раннего негативного прогноза развития правожелудочковой недостаточности после имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения.
4. Оценить клинические результаты, качество жизни и функциональную активность пациентов при использовании системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н на этапе ожидания донорского сердца при лечении критической сердечной недостаточности.
5. Провести сравнительный анализ ранних и отдаленных результатов трансплантации сердца после применения системы длительной механической поддержки кровообращения и без такового.
6. Разработать клинический протокол применения длительной механической поддержки кровообращения и определить ее место в клинической практике при лечении потенциальных реципиентов донорского сердца с критической сердечной недостаточностью.

Научная новизна

Впервые проведена предклиническая (в эксперименте на животных) апробация первого отечественного имплантируемого осевого насоса АВК-Н. Впервые в клинической практике разработана оригинальная хирургическая тактика имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения как моста к трансплантации сердца. Впервые оценены результаты, качество жизни и функциональная активность пациентов при использовании системы длительной механической поддержки кровообращения на этапе ожидания донорского сердца при лечении критической сердечной недостаточности. Впервые показана возможность нормализации давления в легочной артерии на фоне работы системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н у реципиентов с легочной гипертензией. Впервые выявлен предиктор развития правожелудочковой недостаточности у пациентов после имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения. Разработан клинический протокол применения системы длительной механической поддержки кровообращения.

Практическая и теоретическая значимость

Показана высокая эффективность применения системы длительной механической поддержки кровообращения у пациентов с критической сердечной недостаточностью. Разработана оригинальная методика имплантации систем длительной механической поддержки кровообращения в качестве моста к трансплантации сердца. Продемонстрированы высокие показатели качества жизни и функциональной активности пациентов в период работы системы длительной механической поддержки кровообращения. Продемонстрирована возможность нормализации давления в легочной артерии у реципиентов с высокими показателями легочной гипертензии на фоне работы системы длительной механической поддержки кровообращения. Показана высокая экономическая эффективность российской системы длительной механической поддержки кровообращения по сравнению с зарубежными аналогами.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе экспериментальной апробации продемонстрирована эффективная работа первого отечественного имплантируемого осевого насоса АВК-Н в организме животного на протяжении 120 суток, что позволило рекомендовать систему к дальнейшему клиническому использованию.

2. Имплантация системы длительной механической поддержки кровообращения на основе осевого насоса АВК-Н позволяет улучшить клиническое состояние пациентов с критической сердечной недостаточностью, приводит к уменьшению размеров левого желудочка, увеличению его сократительной способности, а также снижению давления в легочной артерии в течение периода ожидания донорского органа.
3. Определение показателя систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана с помощью тканевой допплерографии при проведении эхокардиографической диагностики сердца позволяет прогнозировать развитие правожелудочковой недостаточности у пациентов, готовящихся к имплантации системы длительной механической поддержки.
4. Качество жизни пациентов после имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения в период ожидания донорского сердца имеет высокие показатели, сопоставимые с качеством жизни реципиентов пересаженного сердца.
5. Отдаленные результаты трансплантации сердца после применения осевого насоса АВК-Н сопоставимы с результатами трансплантации сердца у пациентов без предшествующей механической поддержки кровообращения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (две серии экспериментов на 18 животных, 17 пациентов, перенесших имплантацию системы длительной механической поддержки кровообращения, 200 пациентов, перенесших трансплантацию сердца) с использованием современных инструментальных методов и методов статистической обработки. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Биохимические, биофизические, иммунные механизмы поражения и обратного ремоделирования миокарда при застойной сердечной недостаточности и после трансплантации сердца» (2012–2014 гг.), «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015–2017 гг.) и «Разработка подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца путем создания персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов» (2018–2020 гг.).

Апробация работы проведена 30 октября 2018 г. на заседании объединенной научной конференции научных и клинических отделений и лабораторий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях: V, VI, VIII, IX Всероссийских съездах трансплантологов (Москва, 8–10 октября 2010 г., 24–27 октября 2012 г., 27–29 июня 2016 г., 17–19 сентября 2018 года), XVII, XVIII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 27–30 ноября 2011 г., 25–28 ноября 2012 г.), I, III Российских национальных конгрессах «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 29–31 мая 2013 г., 2–4 октября 2017 г.), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы иммуносупрессивной терапии при трансплантации внутренних органов» (Бердск, 5 июня 2010 г.), XXXIV Всероссийской Образовательной Интернет Сессии для врачей «Современное состояние трансплантации сердца в России» (Москва, 14 мая 2013 г.), Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 27–28 февраля 2018 г.), VIII международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 21–23 июня 2018 г.), ISHLT 32nd Annual Meeting and Scientific Sessions (16–18 апреля 2011 г., Прага, Чехия), ISHLT 34nd Annual Meeting and Scientific Sessions (10–13 апреля 2014 г., Сан-Диего, Калифорния, США), 16th ESOT Congress (8–11 сентября 2013 г., Вена, Австрия).

Внедрение в клиническую практику

Результаты исследования используются в кардиологическом и кардиохирургическом отделении № 3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в учебном процессе на кафедре Трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), в лечебном процессе ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург) и ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» (г. Уфа, Республика Башкортостан).

Материалы и методы исследования

Характеристика экспериментальной группы животных

Экспериментальная часть исследования проводилась на основании решения этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и включала в себя следующие этапы: предоперационная подготовка животного, хирургическая процедура подключения насоса, постоперационное ведение животного, мониторинг физиологических, гемодинамических, технических параметров, визуальный осмотр насоса после окончания эксперимента. В работе представлен анализ результатов двух серий экспериментов, по 12 и 6 животных в каждом. В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в экспериментах с искусственным сердцем и системами вспомогательного кровообращения использовали телят-бычков черно-пестрой породы, которых получали из подмосковных животноводческих хозяйств. Этот выбор полностью оправдал себя по следующим показателям:

- размеры сердца и аорты теленка весом от 70 до 95 кг соответствуют размерам сердца взрослого человека, что позволяет использовать в эксперименте системы вспомогательного кровообращения, сконструированные для человека;
- физиологические параметры сердечно-сосудистой системы телят также приближаются к параметрам этой системы человека;
- телята спокойно ведут себя в условиях эксперимента, что позволяет осуществлять длительный мониторинг всех необходимых клинико-физиологических параметров.

Для проведения эксперимента телят получали за 2 недели до эксперимента и помещали в виварий в специально оборудованные клетки.

В процессе подготовки к операции проводились: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, уровень СРБ; бактериологический анализ; ЭКГ. Данные анализов являлись исходными для дальнейшей терапии.

За 48 часов до операции отменяли кормление животного сеном, а за 24 часа – кормление комбикормом и ограничивали прием воды.

Применяли две схемы подключения системы левожелудочкового обхода:

- экстракорпоральное подключение, насос располагался снаружи, а отводящие и приводящие канюли из верхушки левого желудочка и аорты, соответственно, фиксировались швами на шкуре животного (n = 14);

– имплантация в грудную полость, насос с отводящими и проводящими канюлями располагался в грудной клетке животного (n = 4).

После окончания операции оценивались параметры гемодинамики животных, показатели работы насоса, развившиеся осложнения.

Клиническая характеристика пациентов

В клинической части исследования проведен анализ лечения 217 пациентов, с критической сердечной недостаточностью, на этапе подготовки к оперативному вмешательству и перенесших имплантацию системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н (17 пациентов) или трансплантацию сердца (200 пациентов) начиная с 1 января 2010-го по март 2018 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинические проявления застойной сердечной недостаточности присутствовали у всех без исключения пациентов и в зависимости от тяжести заболевании проявлялись выраженной одышкой, гипотонией, нарушениями ритма (мерцательная аритмия, экстрасистолия высоких градаций по Lown и др.), отеками, асцитом, анасаркой.

До ноября 2017 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» было выполнено 17 имплантаций системы длительной механической поддержки кровообращения на основе осевого насоса АВК-Н пациентам с критической сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса ЛЖ до 10%. До имплантации системы АВК-Н все пациенты обследовались по программе потенциального реципиента на трансплантацию сердца.

Показанием к имплантации системы длительной механической поддержки являлось: развитие критической сердечной недостаточности, толерантной к проводимой многокомпонентной консервативной терапии; напряженная внутривенная инотропная поддержка, необходимая для поддержания адекватных параметров гемодинамики; наличие легочной гипертензии с максимальным значением ДЛА в систолу до 98 мм рт. ст. и ЛСС с максимальным повышением до 9,6 ед. Вуда; наличие временных или абсолютных противопоказаний к трансплантации сердца. Средний возраст реципиентов составил 52,64 ± 10,61 (от 33 до 67 лет), мужчин было 16 (94,1%), женщина – 1 (5,9%). Все пациенты имели застойную сердечную недостаточность III–IV функционального класса NYHA, рефрактерную к медикаментозной терапии. Причиной сердечной недостаточности в 12 (70,58%) случаях явилась дилатационная кардиомиопатия,

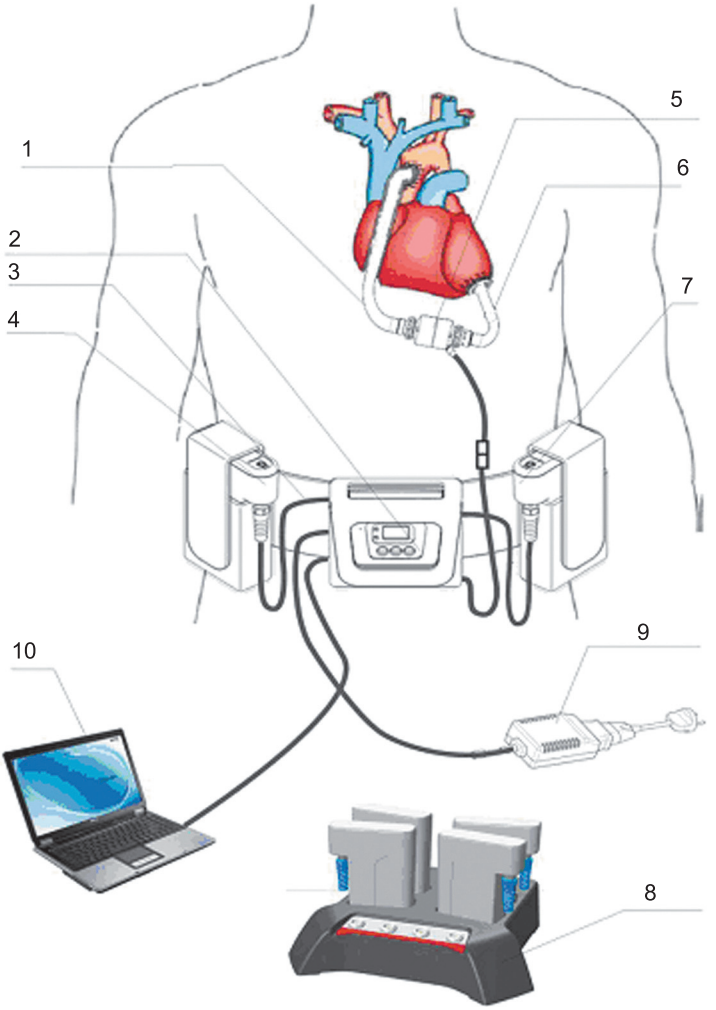


Рис. 1. **Схема компонентов системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н: 1 – выходная канюля и сосудистый протез; 2 – блок управления аппарата; 3 – сумка для носимых компонентов аппарата; 4 – основная аккумуляторная батарея; 5 – осевой насос; 6 – входная канюля; 7 – резервная аккумуляторная батарея; 8 – устройство для зарядки аккумуляторных батарей; 9 – сетевой адаптер; 10 – компьютер с USB-кабелем для соединения с блоком управления**

а в 5 (29,42%) – постинфарктная систолическая дисфункция левого желудочка.

С целью замещения насосной функции ЛЖ сердца использовалась миниатюрная имплантируемая система для вспомогательного кровооб-

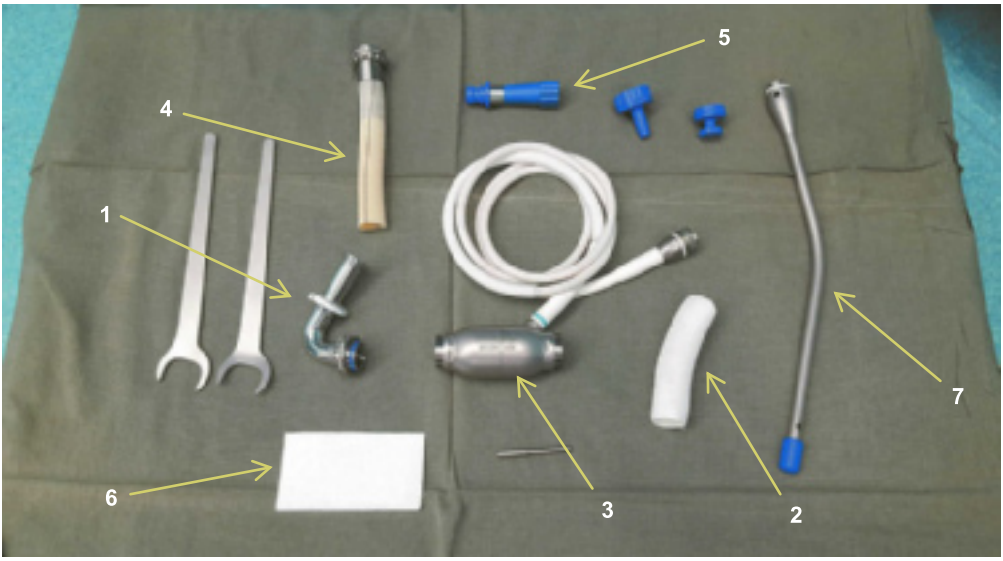


Рис. 2. **Вид системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н непосредственно перед имплантацией: 1 – отводящая магистраль; 2 – сосудистый протез; 3 – осевой насос; 4 – выходная канюля; 5 – пробойник для верхушки ЛЖ; 6 – тефлоновая заплата; 7 – нож для проведения кабеля**

ращения АВК-Н (Россия). Общая схема компоновки АВК-Н и вид перед имплантацией представлены на рис. 1 и 2.

Система АВК-Н состоит из следующих компонентов: имплантируемой части с канюлями для подключения, управляющего модуля, двух аккумуляторных батарей, блока сетевого питания и зарядного устройства, компьютера, позволяющего управлять устройством. Также в состав аппарата входят: комплект канюль, манжет и сосудистых протезов для подключения имплантируемого насоса к сердечно-сосудистой системе, комплект специализированных инструментов для имплантации (гаечный ключ, нож для проведения кабеля). Насос, предназначенный для обеспечения механической поддержки пораженного левого желудочка сердца, представляет собой миниатюрный титановый осевой насос со встроенным бесконтактным двигателем постоянного тока. Он имеет следующие параметры: диаметр 35 мм, длину 120 мм и его вес составляет 220 г. Титановая входная канюля соединяет насос с верхушкой левого желудочка, а выходная канюля через сосудистый протез соединяет выход насоса с аортой. При имплантации насоса основной чрезкожный кабель управления и электропитания, проходящий подкожно через подвздошную область в правой фронтальной части тела, выводится наружу и подключается к

модулю управления. Модуль управления представляет собой микропроцессорную систему управления насосом аппарата. Встроенное программное обеспечение модуля управления осуществляет выполнение следующих функций модуля: непосредственное управление насосом аппарата путем поддержания заданной/установленной скорости вращения ротора насоса; обмен информацией между модулем управления и компьютером (получение заданной скорости вращения ротора насоса, передача параметров функционирования электродвигателя насоса: ток, напряжение, мощность, текущая скорость вращения ротора).

Модуль управления обеспечивает насос необходимой энергией для его вращения и перекачки крови. Инженер-оператор с дежурным врачом имеет возможность с помощью блока управления ступенчато изменять скорость вращения ротора, первоначально установленную во время подключения насоса. В постоперационные дни в функции модуля блока входят также световое и звуковое оповещение о необходимости замены батареи и чрезмерном увеличении потребляемой мощности. Модуль управления входит в состав носимой подсистемы вместе с двумя батареями. Информационно-вычислительный модуль обеспечивает: запуск насоса и управление его скоростью в процессе имплантации и в постоперационный период; мониторирование напряжения, тока и мощности, потребляемой АВК, получая сигналы с блока управления.

В случаях, когда хирургическая тактика не предполагала выполнения реконструктивной операции на остановленном сердце (необходимость проведения протезирования и(или) пластики клапанов сердца, резекции аневризмы, тромбэктомии и др.), для имплантации системы осевого насоса АВК-Н использовалась стандартная методика подключения к пациенту искусственного кровообращения: правое предсердие – аорта, дренаж левого желудочка осуществлялся через правую верхнюю легочную вену. Далее операция выполнялась в условиях параллельного искусственного кровообращения. В верхушке левого желудочка выполняли вентрикулотомию, накладывали анастомоз с отводящей магистралью. В восходящем сегменте дуги аорты накладывали анастомоз с аортальной канюлей. Управляющий кабель устройства выводили наружу в подкожной жировой клетчатке на передней брюшной стенке. После запуска устройства плавно заканчивали искусственное кровообращение.

Начиная от момента подготовки к операции имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н и до выписки больные находились в отделение кардиохирургии № 3 (зав. отд. д. м. н. В.М. Захаревич) в среднем в течение 25–30 суток. В дальнейшем пациенты продолжали наблюдение в амбулаторном порядке.

Трансплантация сердца «вторым этапом» у пациентов с имплантированной системой АВК-Н была выполнена 11 (64,71%) пациентам.

С целью оценки результатов лечения пациентов с критической сердечной недостаточностью с помощью трансплантации сердца были проанализированы 200 реципиентов, перенесших ТС в период с 2010-го по март 2018 г.

Показанием к выполнению трансплантации сердца являлось: развитие хронической сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии в отсутствие возможности хирургической коррекции на собственном сердце; отсутствие значимой легочной гипертензии; отсутствие выраженных проявлений полиорганной недостаточности; отсутствие очагов активного или хронического инфекционного процесса (активные вирусные гепатиты, пневмонии, в том числе инфарктные и др.)

Средний возраст реципиентов сердца составил 47,67 ± 12,00 (от 33 до 67 лет), мужчин было 166 (83%), женщин – 34 (17%). Все пациенты имели застойную сердечную недостаточность III–IV функционального класса NYHA, рефрактерную к медикаментозной терапии. Причиной сердечной недостаточности в 138 (69%) случаях явилась дилатационная кардиомиопатия, а в 62 (31%) – постинфарктная систолическая дисфункция левого желудочка.

Трансплантация сердца выполнялась в условиях искусственного кровообращения по двум основным методикам: бикавальная и биатриальная (Lower and Shumway W.). Первоначально накладывался анастомоз между левым предсердием реципиента и донорского сердца, затем между верхней и нижней полыми венами реципиента и донора (бикавальная техника) или между правыми предсердиями реципиента и донора (биатриальная техника), далее последовательно накладывались анастомозы между аортой и легочной артерией реципиента и донора.

Во всех случаях для консервации донорского сердца использовался охлажденный кардиоплегический раствор Custodiol (Dr. F. KOHLER CHEMIE, GmbH, Германия) в количестве 3000 мл, вводимый антеградно в аорту донорского сердца в процессе его эксплантации.

Продолжительность наблюдения пациентов составила от 1 до 96 месяцев, начиная с момента выполнения оперативного лечения (имплантация системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н или трансплантации сердца).

Методы исследования

До имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н или выполнения трансплантации сердца все пациенты обследовались по программе обследования реципиентов на трансплантацию сердца, включающие в себя инвазивные и неинвазивные методы диагностики.

Неинвазивные методы диагностики включали электрокардиографию в 12 отведениях («Megacart» фирмы «Siemens» (Германия)) и эхокардиографию («VIVID 9» фирмы «GE» (США). Обследование включало выполнение двухмерной ЭхоКГ для определения объемных характеристик левого желудочка по формуле «площадь–длина» (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ) с вычислением ФИ ЛЖ. Определяли величину систолического давления в легочной артерии методом допплерографии, применяли методику оценки экскурсии и систолической скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в месте соединения свободной стенки правого желудочка с передней створкой трикуспидального клапана (отделение ультразвуковой и функциональной диагностики – зав. к. м. н. И.Ю. Тюняева). Проводилась магнито-резонансная и мультиспиральная компьютерная томография (оценивали морфометрические характеристики сердца и аорты) (отделение рентгенодиагностики (магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии) – зав. к. м. н. Н.Н. Абрамова).

В раннем послеоперационном периоде выполнение эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) проводилось на 5–7 сутки после ТС, повторно на 10–15 сутки после ТС в случае наличия показаний. В последующем проводился контроль ЭМБ при плановом клинико-лабораторном обследовании или в случае возникновения клинических признаков отторжения. Верификацию острого клеточного отторжения производили на основании гистологического исследования образцов эндомиокардиальных биоптатов. Степень клеточного отторжения трансплантированного сердца оценивали как по рекомендованной классификации ISHLT-WF 2004 года (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004), так и по используемой ранее Стенфордской классификации, принятой в 1990 году (ISHLT-WF,1990). Иммуногистохимическое исследование эндомиокардиального биоптата осуществляли с оценкой фиксации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и C4d-фрагментов комплемента в стенках сосудов миокарда, методами прямой и непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах; результаты оценивали с учетом рекомендаций международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) 2005 года (в отделении клинической патологии – зав. к. м. н. Н.П. Можейко). Пациентам ежегодно или по показаниям проводилось коронароангиографическое исследование (отделение рентгенэндоваскулярной диагностики и хирургического лечения – зав. д. м. н., профессор Б.Л. Миронков). Коронарографическое исследование во всех случаях выполняли по методике M. Judkins. Исследования проводили на аппаратах Axiom Artis (Siemens, Германия) и ALLURA XPER (Phillips, Нидерланды). При верификации гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий оценивалась локализация поражения и степень сужения в каждой из ветвей коронарных артерий.

Обследование также сопровождалось определением функционального состояния пациентов в соответствие с классом сердечной недостаточности по NYHA, класса INTERMACS, проведением теста с шестиминутной ходьбой и оценкой качества жизни с помощью опросника качества жизни «SF-36».

Статистический анализ

Данные исследования обработали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel (2016). В исследовании приведены средние арифметические величины показателей и стандартные ошибки среднего значения. Достоверность различий оценивали критериями для непараметрических переменных: критерий Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных и Манна–Уитни для сравнения независимых переменных. Выживаемость оценивали с помощью построения кривых Каплана–Мейера (оценка достоверности различий на основании критерия Гехана–Уилкоксона). Для анализа качественных признаков – критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для анализа непараметрических переменных и оценки выживаемости применяли пакет Statistica 13.3 (StatSoft).

Результаты исследования

Методика экспериментальной апробации длительной механической поддержки кровообращения на основе имплантируемого осевого насоса АВК-Н в организме животного. Основные принципы и хирургическая техника имплантации АВК-Н в эксперименте

Методика экспериментальной апробации имплантируемых осевых использована была разработана в ходе двух серий экспериментов, выполненных на телятах. Первая серия включала в себя 12 экспериментов, вторая – 6. В процессе проведения экспериментов оценивалась методика имплантации левожелудочкового обхода, послеоперационного ведения животных в условиях работы обхода, наличие и степень тромбообразования после окончания эксперимента. Для удобства оценки результатов работы системы длительной механической поддержки кровообращения чаще всего применяли экстракорпоральное подключение (n = 7) В таком случае насос, а также канюли располагались на шкуре животного, и были жестко фиксированы лавсановыми швами. Наружная фиксация насоса позволяла проводить оперативную замену системы при необходимости без риска повторного оперативного вмешательства для животного. У двух животных была выполнена полная имплантация системы длительной механической поддержки кровообращения в грудную клетку. Наружу,

трансдермально, через пятое межреберье и подкожную жировую клетчатку к системе питания выходил управляющий кабель. Таким образом, отрабатывалась методика имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения на основе осевого насоса в клинических условиях. При подобной технике выполнения операции плановых замен систем не выполнялось в виду высокого риска повторного оперативного вмешательства у животного.

Операцию проводили следующим образом: проводили левостороннюю торакотомию в пятом межреберье с резекцией пятого ребра. С целью имплантации канюли для возврата крови выполнялась аортотомия. Сосудистый протез подшивали к восходящему отделу аорты, обвивным швом Пролен 5/0. Затем вскрывали перикард, выделяли верхушку левого желудочка сердца, подшивали фетровую манжету и скальпелем делали надрез в бессосудистой зоне. В полость левого желудочка вводили канюлю, соблюдая тщательную профилактику воздушной эмболии. При паракорпоральном подключении магистрали выводили наружу чрезкожно. На выходную магистраль надевали датчик ультразвукового расходомера Transonic (TransonicSystems, Inc., США). Подсоединяли насос, предварительно заполненный физиологическим раствором с гепарином. Плавно запускался насос, снимались зажимы с магистралей. На этом операция заканчивалась. Данные первой серии экспериментальных исследований были оценены по длительности, функции насосов, причинам окончания эксперимента и результатам визуального осмотра насоса, магистралей и канюль. Три эксперимента с паракорпоральным методом подключения системы длительной механической поддержки кровообращения закончились на операционном столе, вследствие, развития фибрилляции желудочков сердца при канюляции полости левого желудочка. Попытки проведения интраоперационной дефибрилляции во всех случаях были безуспешными. Причиной этого, по-видимому, является то, что методика выполнения эксперимента не предполагает использование аппарата искусственного кровообращения, который обычно используется при операциях на открытом сердце в клинике. При ротации верхушки сердца для проведения ее канюляции у телят риск развития фатальных нарушений ритма достаточно высок. Именно поэтому в последующих экспериментах перед канюляцией левого желудочка всегда использовали внутривенное введение лидокаина. Причиной окончания еще трех экспериментов оказалось развитие кровотечения с последующей неэффективной гемодинамикой и падением производительности насоса. Длительность экспериментов составила 0,6 ± 0,46 сут (от 0,7 до 1 сут). В одном случае была выполнена имплантации системы механической поддержки кровообращения в грудную клетку. В двух других случаях система была имплантирована паракорпорально. Причиной развития кровопотери стали техни-

ческие сложности, связанные с расстыковкой контура системы и разрыв отводящей магистрали. В другом случае кровотечение носило диффузный характер, источник выявлен не был. Проведенные эксперименты показали необходимость в дальнейшем более тщательного наложение анастомозов и проверки герметичности соединений. Три последующих эксперимента продлились 5,83 ± 1,25 сут (от 4,5 до 7 сут). Во всех случаях была использована паракорпоральная методика подключения системы механической поддержки кровообращения. Работа системы оставалась стабильной, однако достаточно быстро сопровождалась снижением объемного кровотока, а при возрастании скорости вращения ротора, расход не восстанавливался до прежних значений. По окончании экспериментов во всех случаях вокруг выходной опоры были обнаружены фибриновые наложения, которые создавали препятствие потоку крови. Тромботических наложений в области места имплантации канюли для возврата крови в аорту, а также места канюляции верхушки левого желудочка выявлено не было. В двух других экспериментах, длительностью 13,5 ± 3,53 сут (11 до 16 сут) система была подключена паракорпорально. В данном случае удалось отработать плановую замену насосов на 7-е сутки. Осмотр насосов показал наличие тромбов вокруг выходной опоры. Следует отметить, что они не создавали препятствия вращению ротора и никак не влияли на скорость потока крови. Причиной окончания этих экспериментов после замены насосов стало снижение, как и в ранних экспериментах, объемного кровотока, который не восстанавливался до прежних значений при увеличении скорости вращения ротора. Во всех случаях кромка входной канюли повредила эндокард межжелудочковой перегородки сердца, формируя тканевой вал из эндокарда. Волокна эндокарда закрывали часть входного тракта канюли, тем самым, возможность забора крови в насос. Данный факт является следствием особого строение полости левого желудочка у телят, поскольку полость левого желудочка у них узкая и практически полностью смыкается в фазу систолы, практически не оставляя остаточного объема. Для исключения данного вида осложнения на кромку входной канюли установили защитный бортик. В дальнейшем, при его применении, повреждения эндокарда отмечено не было. В клинической практике применения систем длительной механической поддержки развитие осложнений такого рода в виду анатомических особенностей строения сердца человека, особенно в условиях дилатации и низкой сократительной способности миокарда, характеризующей критическую сердечную недостаточность невозможно. В условиях концентрической гипертрофической кардиомиопатии у человека, которая может отдаленно напоминать строение левого желудочка теленка, имплантация систем длительной механической поддержки кровообращения не показана. Результаты первой серии выявили относительные технические сложности в

работе системы, проявляющиеся в быстром разрушении подшипниковой пары цилиндрических опор, поскольку при дефектоскопии внутренних поверхностей насоса практически во всех случаях отмечался тромбоз в области выходного подшипника и спрямляющего аппарата.

Результаты первой серии экспериментов позволили отработать методику хирургической имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения методом пара- и интракорпорального размещения с минимизацией возможной кровопотери. Выявлены недостатки конструкции насоса первой модели, которые приводили к формированию тромботических масс и повышенному механическому износу подшипников. Конструкция гидравлической части насоса была доработана с учетом характеристик потока крови. В следующих 6 экспериментах была использована новая конструкция насоса. Данные следующей серии экспериментальных исследований также были оценены по длительности, функции насосов, причинам окончания эксперимента и результатам визуального осмотра насоса, магистралей и канюль. Один эксперимент, как и в случае первой серии экспериментов, с паракорпоральным методом подключения системы длительной механической поддержки кровообращения, закончился на операционном столе вследствие развития фибрилляции желудочков сердца при канюляции полости левого желудочка. Проведения интраоперационной дефибрилляции не увенчались успехом. Пять последующих экспериментов завершились планово. Средняя продолжительность экспериментов в этой группе составила 61,8 ± 40,19 сут (от 8 до 120 сут). В трех случаях системы подключали паракорпорально, длительность работы составила 63,67 ± 50,00 сут (от 8 до 120 сут). В двух из трех паракорпоральных экспериментов периодически, в плановом порядке, проводилась замена насосов, во всех случаях данных за наличие тромбоза и(или) механический износ опор получено не было. В двух других экспериментах система механической поддержки кровообращения имплантировалась в грудную полость, длительность беспрерывной работы в этих случаях составила 59,00 ± 12,73 сут (от 50 до 68 сут). Скорость вращения ротора составляла 7500 ± 1800 об/мин при производительности 5,1 ± 1,4 л/мин. Спустя несколько часов после окончания операции и в дальнейшем послеоперационном периоде для поддержки системной гемодинамики не требовались инотропные препараты, среднее артериальное давление находилось на уровне 90 ± 6,2 мм рт. ст., что обеспечивало максимальные уровни производительности системы. При повышении показателей среднего артериального давления, объемный кровоток через насос снижался, а при снижении артериального давления, наоборот повышался. Данная закономерность обусловлена наполнением полости левого желудочка в диастолу. Таким образом, искусственно вызванная, медикаментозная гипотензия, способствует лучшему наполне-

нию полости ЛЖ и как, следствие большей производительности системы. Средние значения объемного потока крови через насос при имплантации систем в грудную клетку животных составили 5,11 ± 0,5 и 5,38 ± 0,52 л/мин (количество оборотов 7468 и 7247 об/мин соответственно). Морфогистологические исследования после планового завершения эксперимента не выявили значимых изменений во внутренних органах. Признаков тромбозов и тромбоэмболий выявлено не было. Внутренние поверхности насосов и поверхностей подшипниковой пары в конце экспериментов также не содержали тромбов и фибриновых наложений. Следов износа не обнаружено. На протяжении всех проводимых экспериментов система работала стабильно. Применение новой модели насоса в следующей серии экспериментов показало, что тромботические наложения на насосе отсутствовали. Хирургическая техника как в случае паракопорального подключения, так и имплантации в грудную клетку, вне зависимости от используемой модели насоса, не претерпела изменений и при использовании насоса второй серии продемонстрировала свою эффективность.

В данных исследованиях была продемонстрирована эффективная работа отечественного осевого насоса длительностью до 120 суток. Результаты второй серии экспериментов, а также эффективность выбранной методики имплантации (отсутствие наложения тромботических масс вокруг канюли, располагающейся в полости левого желудочка) позволили использовать данную систему первого отечественного имплантируемого осевого насоса в клинической апробации.

Особенности имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения на основе имплантируемого осевого насоса АВК-Н в качестве «моста» к трансплантации сердца

С 2012 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» началось клиническое применение системы у пациентов с критической сердечной недостаточностью.

Одной из основных задач было упрощение выполнения трансплантации сердца в отдаленном периоде после имплантации осевого насоса АВК-Н. Важным результатом исследования явилась разработка хирургической тактики имплантации отводящей канюли насоса в зависимости от исходных параметров длины аорты реципиента. Необходимость этого диктовалась тем обстоятельством, что для поперечного пережатия аорты реципиента и последующего выполнения анастомоза аорт донора и реципиента необходим свободный сегмент аорты реципиента определенной длины, приблизительно около 5 см.

В процессе предоперационного обследования всем пациентам проводилась спиральная компьютерная томография в ангиорежиме с целью определения принципиально важного рентгеноморфометрического показателя – длины восходящей аорты на промежутке от синотубулярного гребня до места отхождения брахиоцефального ствола. С учетом значительного опыта выполнения трансплантации сердца и анализа рентгеноморфометрических показателей нами были разработаны следующие операционные тактики наложения аортального анастомоза с отводящей магистралью:

– При «длинной» восходящей аорте (расстояние от синотубулярного гребня до места отхождения брахиоцефального ствола более 7 см) анастомоз аорты с отводящей магистралью накладывался максимально близко к корню аорты, а канюляция аорты для подключения аппарата искусственного кровообращения осуществлялась максимально высоко, под *v. anonyma* у 13 (76,4%) реципиентов (рис. 3, а).
– При «короткой» восходящей аорте (расстояние от синотубулярного гребня до места отхождения брахиоцефального ствола менее 7 см) анастомоз аорты с отводящей магистралью накладывался максимально близко к основанию брахиоцефального ствола и месту канюляции аорты, с расчетом необходимого места для возможности наложения поперечного аортального зажима при последующей

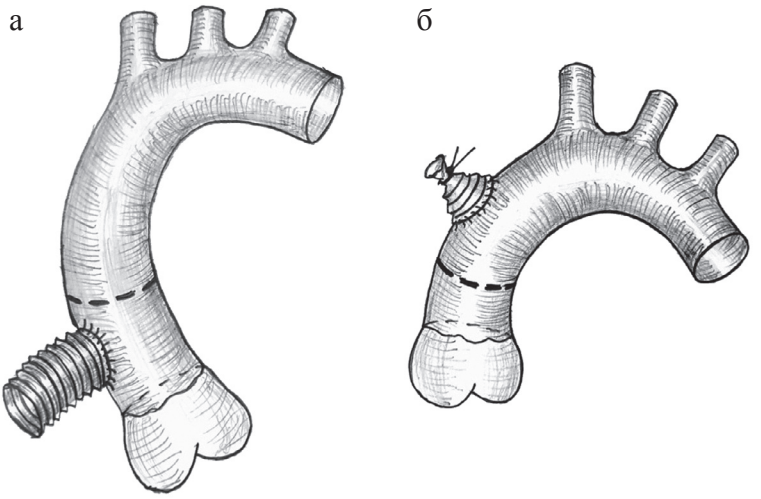


Рис. 3. **Хирургическая тактика наложения анастомоза аорты с отводящей магистралью осевого насоса в зависимости от длины в промежутке от синотубулярного гребня до места отхождения брахиоцефального ствола в случае «длинной» (а) и «короткой» (б) аорты**

трансплантации сердца «вторым» этапом у 4 (23,6%) реципиентов (рис. 3, б).

В первом случае сердце реципиента во время эксплантации отсекалось вместе с участком аорты с наложенным анастомозом с отводящей магистралью, а операция трансплантации сердца выполнялась по обычной методике. При таком варианте операции места для наложения анастомоза аорта донора – аорта реципиента оставалось достаточно.

Во втором случае сердце реципиента отсекалось максимально близко к аортальному клапану с целью сохранения максимальной длины реципиентской аорты. В процессе подготовки аорты реципиента к анастомозированию отводящий сосудистый протез осевого насоса перевязывался, длина реципиентской и донорской аорт адаптировалась к конкретным анатомическим условиям, и затем выполнялся анастомоз аорты донора и реципиента по стандартной методике.

Трансплантация сердца вторым этапом – достаточно сложная хирургическая процедура, которая даже при высокой готовности хирургической бригады к проведению «повторных» вмешательств на открытом сердце влечет за собой немало технических сложностей. Большая часть из них преимущественно связана с развитием тяжелого спаечного процесса в перикарде, в который вовлекаются не только места канюляции магистральных сосудов и правого предсердия. Отводяшая канюля насоса плотно сращивается со свободной стенкой правого предсердия, ушком правого предсердия, участками верхней полой вены и непосредственно с самой аортой в месте ее прилегания. Насос и канюли оказываются плотно приросшими к окружающим тканям, вплоть до мягкотканных и костных структур внутренней грудной стенки, что не позволяет выполнить ротацию сердца для проведения кардиолиза даже на фоне искусственного кровообращения. Вследствие чего, нередко, кардиолиз проводится фрагментарно, постепенно освобождая различные отделы сердца реципиента от спаек. Столь сложный кардиолиз требует достаточно длительного времени и сопряжен с высоким риском возможной кровопотери, удлинением времени ишемии трансплантата, необходимостью проведения крово- и плазмозамещения и, как следствие, повышением рисков развития реакций антителообсуловленного отторжения трансплантата.

Одним из возможных способов решения данной проблемы является оптимизация техники хирургического пособия, направленная на максимальное предотвращение спаечного процесса в перикарде после имплантации осевого насоса. Рутинное сведение собственных листков перикарда, проводимое при обычных операциях на открытом сердце, в условиях размещения в перикардиальной сорочке системы осевого насоса без компрессии сердца и(или) отводящей магистрали не представляется возможным. В ранних операциях нами были использованы заплаты

из ксеноперикарда, которые фиксировались к краям перикарда и фактически лишь отграничивали насос и отводящую магистраль от грудины. Целью сведения листков перикарда являлось возможность отграничение насоса и канюлю от грудины и облегчения выполнения стернотомии при повторном доступе к сердцу. Однако применения данной хирургической тактики никоим образом не влияло на степень выраженности спаечного процесса и не облегчало последующий кардиолиз во время выполнения трансплантации сердца.

В связи с этим нами была разработана техника изоляции магистральных сосудов и сердца при имплантации систем осевого насоса с целью минимизации спаечного процесса в средостении. С этой целью при выполнении последующих имплантаций АВК-Н были использованы ПТФЭ (политетрафторэтилен) мембраны (рис. 4).

Техника изоляции заключалась в следующем:

1. Изоляция правых отделов сердца и нижней полой вены. ПТФЭ-мембрана пришивается к дну перикарда, отграничивая свободную стенку правого предсердия, нижней полой вены и место ее предполагаемой канюляции, отдельными узловыми швами фиксируется к стенке правого предсердия.
2. Изоляция частей насоса от миокарда правого желудочка. ПТФЭ-мембрана накрывает передне-диафрагмальную поверхность правого желудочка, отграничивая ее от отводящей магистрали и насоса.

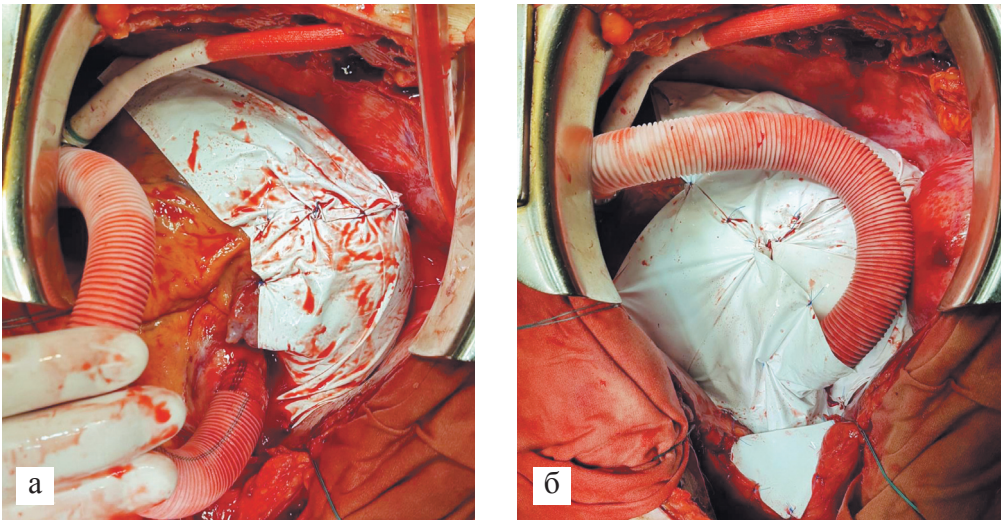


Рис. 4: **а – изоляция свободной стенки правого предсердия и нижней полой вены; б – изоляция аорты, легочной артерии, места канюляции аорты мембранами ПТФЭ**

3. Изоляция верхней полой вены, правой верхней легочной вены, ушка правого предсердия, путем фиксации ПТФЭ-мембран к самой нижней точке перикарда и окутыванием верхней полой вены и свободной стенки правого предсердия с одноименным ушком по направлению к крыше левого предсердия, ограничивая таким образом возможные места контакта отводящей канюли с тканями.
4. Изоляция аорты, легочной артерии, места канюляции аорты.
5. Отграничение переднего средостения от грудины и костно-реберных структур передней грудной стенки.

Проведенные контрольные исследования (МСКТ, ЭХОКГ) на разных сроках после имплантации при использования представленной техники изоляции сердца и магистральных сосудов демонстрируют наличие жидкостных прослоек в перикарде, что указывает на отсутствие выраженного спаечного процесса (рис. 5, а).

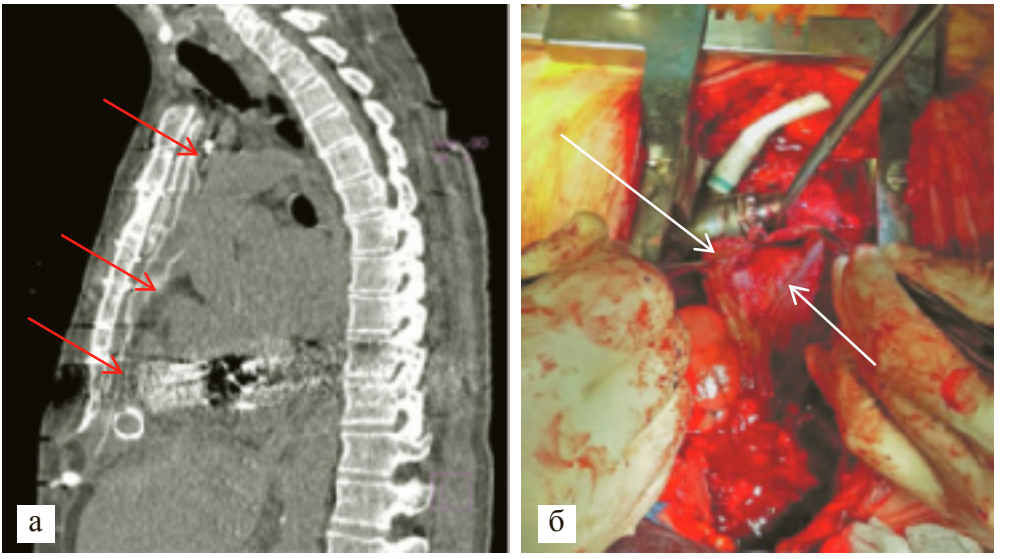


Рис. 5: **а – МСКТ органов грудной клетки спустя 3 месяца после имплантации осевого насоса АВК-Н (стрелками отмечены ПТФЭ-мембраны и пространство с жидкостными прослойками между ними); б – трансплантации сердца на 270-е сутки после имплантации осевого насоса АВК-Н. Края ПТФЭ-мембраны обозначены стрелками. Передняя поверхность правого желудочка и восходящий сегмент аорты, расположенные под мембраной, свободны от спаечного процесса**

На рис. 5, б представлена ПТФЭ-мембрана, вшитая между листками собственного перикарда и проведенная под нижней поверхностью насоса на передней поверхности ЛЖ.

В местах, где не была имплантирована мембрана и имеется контакт перикарда и(или) окружающих тканей с сердцем, образуются плотные, плохо разделяемые спайки, существенно затрудняющие процесс выделения сердца.

Механическая поддержка кровообращения является «мостом» к трансплантации сердца и при выполнении второго этапа – трансплантации сердца, хирургическая бригада неизбежно сталкивается со сложным и травматичным кардиолизом, требующим больше времени для доступа к перикардиальной полости, выделения элементов насоса и кардиоэктомии, что сопровождается кровопотерей, крово- и плазмозамещением, увеличением времени ишемии трансплантата, длительности искусственного кровообращения, возникновением коагуляционных нарушений. Одним из возможных способов решения данной проблемы является оптимизация техники хирургического пособия, направленного на создание условий, противодействующих развитию спаечного процесса в перикарде после имплантации насоса.

При соблюдении необходимых условий отбора пациентов, выбранной хирургической и терапевтической тактики дальнейшего лечения пациентов с имплантированными АВК-Н трансплантация сердца может быть эффективной и достаточно безопасной процедурой, обеспечивающей в дальнейшем высокое качество и длительность жизни пациентов. Возможность длительного применения системы АВК-Н позволяет нивелировать имеющиеся противопоказания к трансплантации сердца и при необходимости выполнить ее.

Результаты, качество жизни и функциональная активность пациентов при использовании системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н на этапе ожидания донорского сердца

Данные эхокардиографического исследования (ЭХОКГ) у больных до имплантации осевого насоса характеризовались высокими показателями легочной гипертензии, низкой насосной функцией ЛЖ и выраженной дилатацией камер сердца: фракция выброса ЛЖ составила 23,53 ± 8,37%, конечно-диастолический объем ЛЖ 274,0 ± 76,51 мл, конечно-систолический объем ЛЖ 204,53 ± 62,37 мл, расчетное давление в легочной артерии (ДЛА) 53,47 ± 13,66 мм рт. ст., регургитации на трикуспидальном клапане 2,33 ± 0,5 степени. Уже в ранние сроки после имплантации осевого насоса (2–3 недели с момента имплантации) было отмечено существенное

улучшение сократительной способности миокарда, фракция изгнания ЛЖ выросла с 23,53 ± 8,37 до 44,33 ± 12,57% (***p = 0,0005***), значительно уменьшился конечно-диастолический объем (с 274,0 ± 76,51 до 146,07 ± 53,41 мл, ***p = 0,009***) и конечно-систолический объем ЛЖ (с 204,53 ± 62,37 до 84,60 ± 46,19 мл, ***p = 0,001***).

Легочная гипертензия 1–2 степени была выявлена у 11 (64,71%), 3-й степени – у 6 (35,29%) пациентов до оперативного вмешательства. К моменту имплантации осевого насоса выявленная высокая легочная гипертензия являлась противопоказанием к трансплантации сердца. На фоне происходящей гемодинамической разгрузки камер сердца, параметры давления в легочной артерии во всех случаях стабилизировались и позволили рассмотреть возможность включения пациентов в лист ожидания на трансплантацию сердца. Динамика снижения показателей давления в легочной артерии представлена на рис. 6.

Давление в легочной артерии существенно снижалось уже через 4 недели после имплантации, с 53,47 ± 13,66 до 38,53 ± 11,34 мм рт. ст., ***p = 0,001***. Через 8 недель работы осевого насоса АВК-Н тенденция к снижению давления в легочной артерии продолжалась, в среднем оно достигало 34,79 ± 4,98 мм рт. ст., что соответствовало 1-му классу легочной гипертензии (с 53,47 ± 13,66 до 34,79 ± 4,98 мм рт. ст., ***p = 0,0002***).

Стабилизация параметров гемодинамики пациентов, наступающая с началом работы осевого насоса, в достаточно ранней перспективе приводит не только к ремоделированию сердца, но и к улучшению функции других жизненно важных органов и систем. Уже на самых ранних

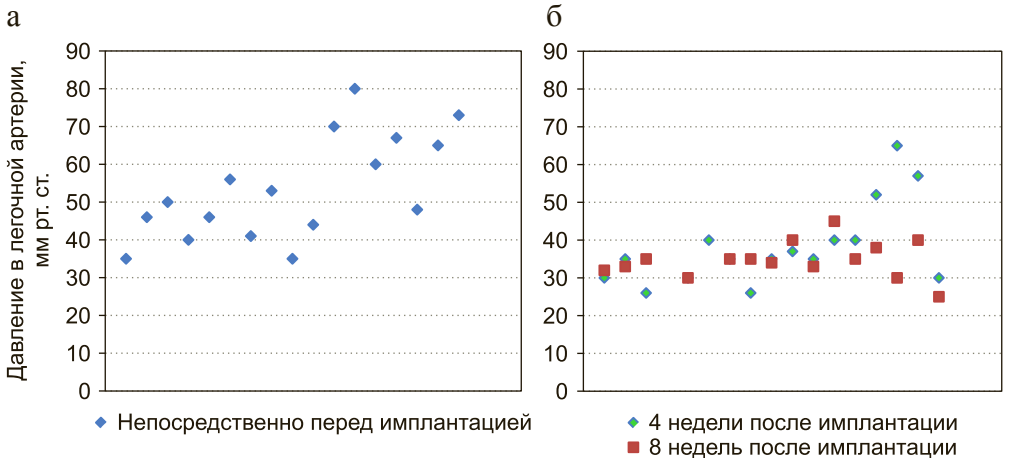


Рис. 6. **Динамика изменений давления в легочной артерии у пациентов до (а) и после (в) имплантации системы длительной механической поддержки АВК-Н**

сроках после имплантации наблюдается снижение уровней креатинина и мочевины плазмы крови. По истечении 4 и 8 недель с момента имплантации, показатели креатинина и мочевины плазмы крови, остаются на нормальных, или субнормальных уровнях, отражая улучшение фильтрующей функции почек. Максимальное снижение уровня креатинина плазмы крови происходило в ранние сроки после имплантации осевого насоса. К концу первой недели после имплантации уровень креатинина снижался в среднем на 17,3% по сравнению с исходными показателями (99,63 ± 13,56 и 82,42 ± 19,58 мколь/л, p = 0,01). При этом уровень мочевины плазмы крови оставался в допустимых пределах и после имплантации достоверно не отличался от исходных показателей (7,26 ± 2,29 и 8,52 ± 2,67 ммоль/л соответственно, p > 0,05). Уровни креатинина и мочевины плазмы крови оставались стабильно низкими в течение первых двух месяцев и достоверно не изменялись (p > 0,05). Однако наблюдалась тенденция к снижению показателей мочевины плазмы крови к отдаленным срокам наблюдения, от 8,52 ± 2,66 до 6,92 ± 2,13 ммоль/л. Скорость клубковой фильтрации повышалась на фоне гемодинамической разгрузки левожелудочковым обходом и стабилизации параметров системной гемодинамики. Ее показатели, рассчитанные по формуле CKD-EPI по сравнению с дооперационными, возрастали в среднем на 147,27% (51,75 ± 10,22 и 76,21 ± 12,61 мл/мин/1,73 м^2 соответственно).

С истечение первых недель после имплантации аппарата вспомогательного кровообращения носимого отмечается улучшение физических и психоэмоциональных показателей качества жизни (табл. 1).

Многократно возрастают показатели физического и ролевого физического функционирования, отражающие способность пациентов к выполнению физических нагрузок (ходьба, подъем по лестнице, подъем тяжестей и другие подобные действия), а также влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (ежедневную работу, выполнение повседневных обязанностей по дому и прочее). Значимо возрастают социальное и эмоциональное функционирование, уровень психологического здоровья, характеризующие улучшения в социальной активности, отсутствие ограничений в выполнении повседневной работы, депрессивных и тревожных переживаний.

При сравнении критериев оценки качества жизни в сроки непосредственно перед имплантацией и через 6 недель после имплантации также отмечается дальнейшее восстановление основных показателей (табл. 2).

Одновременно с улучшением восприятия пациентами качества жизни, улучшаются и показатели толерантности к физическим нагрузкам, которая оценивалась на основании теста 6-минутной ходьбы (табл. 3, 4).

Достоверные различия в увеличении показателей толерантности к физической нагрузке проявлялись, начиная с первых недель после имп-

Таблица 1

Показатели качества жизни пациентов до имплантации осевого насоса АВК-Н и после, непосредственно перед выпиской пациента из стационара

Показатели, характеризующие качество жизни	До имплантации осевого насоса АВК-Н	После имплантации осевого насоса АВК-Н, непосредственно перед выпиской из стационара	Достоверность различий, p
Физическое функционирование	25,94 ± 9,17	50,31 ± 17,37	***0,0003***
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	0,31 ± 1,25	28,13 ± 26,76	***0,004***
Болевой порог	65,44 ± 20,28	66,31 ± 20,58	0,77
Общее состояние здоровья	39,06 ± 14,05	53,38 ± 14,89	***0,04***
Психическое здоровье	49,06 ± 17,76	67,82 ± 20,92	***0,003***
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	16,69 ± 24,29	67,95 ± 40,14	***0,001***
Социальное функционирование	30,78 ± 12,10	46,81 ± 15,71	***0,0009***
Жизненная активность	30,94 ± 10,36	47,50 ± 17,22	0,06

лантации и достигали показателей, близких к нормальным по истечении 6 недель после имплантации (***p = 0,0001***).

К настоящему времени система АВК-Н, используемая для оказания медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью, является единственной российской системой имплантируемого левого желудочка сердца. В зарубежной практике используется многочисленные системы, производства Германии, США, Канады, Австралии и других стран. В «Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2006-го по 2010 г. было выполнено 5 имплантаций имплантируемых осевых насосов Incor (Германия). Средний объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи с применением АВК-Н одному пациенту к настоящему моменту составляет 5 217 000 руб., для сравнения средний объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи с применением системы Incor (Германия) 14 200 000 руб. Сравнение однозначно показывает экономическую целесообразность применения систем отечественного производства. При этом достигается не только экономия средств,

Таблица 2

Показатели качества жизни пациентов в сроки непосредственно перед имплантацией и спустя 6 недель после имплантации осевого насоса АВК-Н

Показатели, характеризующие качество жизни	До имплантации осевого насоса АВК-Н	Спустя 6 недель после имплантации	Достоверность различий, p
Физическое функционирование	25,94 ± 9,17	62,50 ± 19,19	***0,0005***
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	0,31 ± 1,25	47,86 ± 34,74	***0,001***
Болевой порог	65,44 ± 20,28	76,14 ± 19,51	0,23
Общее состояние здоровья	39,06 ± 14,05	54,14 ± 13,43	0,27
Психическое здоровье	49,06 ± 17,76	71,58 ± 15,28	***0,001***
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	16,69 ± 24,29	89,05 ± 20,36	***0,0009***
Социальное функционирование	30,78 ± 12,10	57,14 ± 16,05	***0,0009***
Жизненная активность	30,94 ± 10,36	51,79 ± 15,89	***0,006***

Таблица 3

Тесты 6-минутной ходьбы, проведенные до и после имплантации осевого насоса АВК-Н

	До имплантации осевого насоса АВК-Н	После имплантации осевого насоса АВК-Н, непосредственно перед выпиской из стационара	Достоверность различий, p
Показатели теста 6-минутной ходьбы (м)	197,8 ± 43,97	420,3 ± 22,1	***0,0003***

Таблица 4

Тесты 6-минутной ходьбы, проведенные до и в сроки через 6 недель после имплантации АВК-Н

	До имплантации осевого насоса АВК-Н	После имплантации осевого насоса АВК-Н, 6 недель	Достоверность различий, p
Показатели теста 6-минутной ходьбы (м)	197,8 ± 43,97	481,25 ± 16,91	***0,0001***

но и достигается высокое качество оказания медицинской помощи – менее травматичное для пациента лечение, более полная и быстрая реабилитация, что приводит к снижению частоты последующих посещений медучреждений в связи с основным заболеванием. Применение метода позволяет сократить расходы на оказание медицинской помощи таким пациентам на 172% (в 2,7 раза).

Правожелудочковая недостаточность после имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения

До имплантации системы пациенты проходили тщательный отбор с целью исключения или минимизации развития правожелудочковой недостаточности в раннем и отдаленном постимплантационном периоде. Общепринятыми признаками наступления дисфункции правого желудочка являются значимое увеличение размеров правого желудочка, снижение его сократительной способности, увеличение показателей центрального венозного давления и как следствие снижение производительности левожелудочкового обхода. Наиболее частыми причинами развития правожелудочковой недостаточности называют уменьшение участия межжелудочковой перегородке в сократительной способности правого желудочка в виду значительного уменьшения полости левого желудочка при работе обхода левого желудочка сердца, а также общая «повышенная» нагрузка на правые отделы сердца в условиях разгрузки левых отделов сердца. Исходами развития этого грозного осложнения может явиться необходимость применения инотропной или механической поддержки правых отделов сердца. Поиск предикторов развития дисфункции правого желудочка в условиях работы левожелудочкового обхода является одним из наиболее важных факторов формирования благоприятного отдаленного прогноза.

На этапе предоперационного обследования конечно-диастолический размер правого желудочка превышал нормальные показатели и составлял в среднем 3,38 ± 0,52 см. После имплантации у большей части пациентов размеры правого желудочка достоверно не изменялись (3,53 ± 0,77 см, p = 0,52). Предоперационные показатели размеров ПЖ никак не были связаны с его дальнейшей постимплантационной дисфункцией. Данный факт потребовал дальнейших поисков возможности предугадать развитие постимплантационной дисфункции правого желудочка сердца. Выраженная дилатация правого желудочка, более 4,0 см, в постимплантационном периоде была отмечена у 4 пациентов (исходные показатели размеров ПЖ не отличались от общей группы пациентов, 3,41 ± 0,22 см), что потребовало более длительного применения инотропных препаратов и напряженной внутривенной диуретической терапии у этой категории

пациентов. В одном случае потребовалось применение вспомогательного кровообращения (экстракорпоральной мембранной оксигенации) для поддержки правых отделов сердца. Столь выраженная дилатация правых отделов сердца не позволяла добиться эффективной производительности системы до момента снижения центрального венозного давления на фоне внутривенной инотропной и диуретической терапии. После уменьшения размеров ПЖ до 3,5 см, производительность системы оставалась стабильной, а проявления сердечной недостаточности полностью нивелировали.

Возможность прогнозирования развития дисфункции правого желудочка сердца на этапе предоперационной оценки реципиентов, может способствовать коррекции показаний к имплантации систем поддержки насосной функции левого желудочка сердца, определит необходимость применение продленной инотропной поддержки, либо имплантации изначальной имплантации систем бивентрикулярной поддержки кровообращения.

В качестве метода оценки функционального состояния правого желудочка до имплантации левожелудочкового обхода нами было предложено использовать показатель систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в месте соединения свободной стенки ПЖ с передней створкой трикуспидального клапана, оцененный с помощью импульсной тканевой доплерографии (TDI Vs ФК ТК). На этапе предоперационного обследования в среднем он составлял 5,81 ± 1,64 см/с. Нами была выявлена обратная корреляционная зависимость, демонстрирующая значимое увеличение размеров правого желудочка сердца после имплантации осевого насоса АВК-Н при исходно низких показателях TDI Vs ФК ТК (**r = –0,8493; p = 0,00003**) (рис. 7).

Представленная корреляционная зависимость наглядно демонстрирует как возможность прогнозирования выраженной дилатации правого желудочка сердца и его значимой дисфункции при уменьшении систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана. В процессе статистического анализа относительных рисков (RR) и отношения шансов (ODDS) нами выявлено пороговое значение TDI Vs ФК ТК при превышении которого, риск развития дилатации ПЖ становится минимальным. Таким образом, показатель TDI Vs ФК ТК, оцененный на этапе предоперационной ультразвуковой диагностики пациентов, равный или больший 5 см/с (несмотря на конечно-диастолические размеры ПЖ до имплантации) существенно снижает риски выраженной постимплантационной дилатации правого желудочка и, как следствие, развитие его дисфункции (относительный риск 0,1; 95% доверительный интервал (0,01; 0,71), p = 0,0006, по Фишер). В случае, когда TDI Vs ФК ТК менее 5 см/с риск развития правожелудочковой недостаточности после имплантации становиться в 9,75 раза выше (рис. 8).

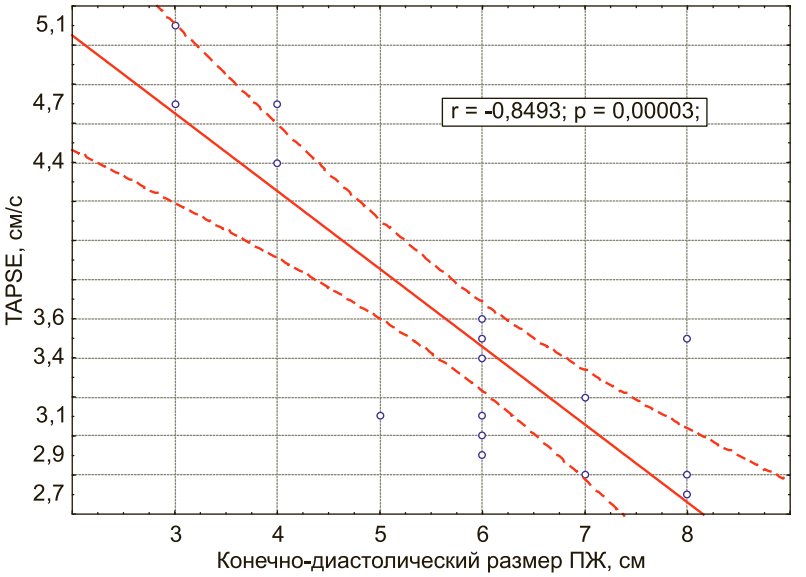


Рис. 7. **Корреляция между показателями конечно-диастолического размера ПЖ после имплантации осевого насоса и данными TDI Vs ФК ТК до имплантации (обратная корреляция, r = –0,8493; p = 0,00003)**

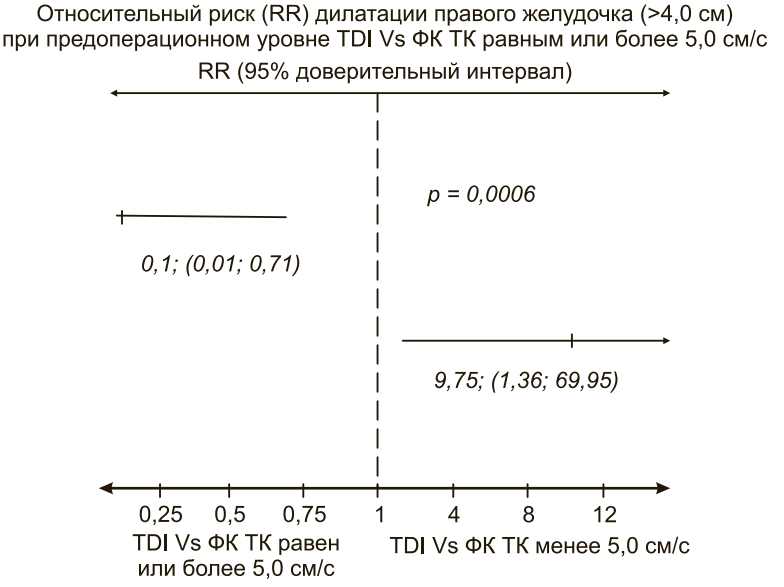


Рис. 8. **Относительный риск дилатации правого желудочка более 4,0 см при предоперационном уровне TDI Vs ФК ТК более или менее 5 см/с**

Таким образом, в протоколе обследования пациентов до имплантации левожелудочковых обходов, помимо рутинного измерения размеров правых и левых отделов сердца и оценки их сократительной способности, определение показателя систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана играет значимую роль в предотвращении развития выраженной правожелудочковой недостаточности.

Ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца после применения системы АВК-Н в сравнении с таковыми у реципиентов донорского сердца без предшествующей механической поддержки

Трансплантация сердца была выполнена у 10 пациентов после имплантации АВК-Н, еще одному пациенту после имплантации АВК-Н в другом центре в нашей клинике также была выполнена успешная трансплантация сердца.

До выполнения ортотопической трансплантации сердца и эксплантации системы АВК-Н пациенты находились в среднем 140,09 ± 96,96 дней. Операция в условиях искусственного кровообращения занимает в среднем в 2 раза больше времени, чем у пациента без ранее выполненных вмешательств на собственном сердце. Длительность ИК в среднем составила 225 ± 48 мин.

Максимальная длительность наблюдения пациентами, перенесшими ОТТС после имплантации АВК-Н к настоящему моменту составила 1860 дней (5,095 года). Годичная выживаемость пациентов после трансплантации сердца на АВК-Н составляет 90%. Отдаленная выживаемость представлена на рис. 9.

Учитывая более длительное искусственное кровообращение по сравнению с первичными, ранее не оперированными на собственном сердца пациентами, а также сложность проведения кардиолиза, потребность в большем количестве крове- и плазмозамещающих препаратов у пациентов, перенесших трансплантацию сердца после АВК-Н чаще наблюдались явления почечной дисфункции и проявления полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде. Среди всех прооперированных пациентов, у одного больного развилась выраженная полиорганная недостаточность (миокардиальная, печеночная, почечная, энцефалопатия), которая послужила причиной смерти пациента на 11 сутки после ТС. Еще у одного пациента, развилась дисфункция трансплантата и печеночно-почечная недостаточность, которая потребовала проведение недлительной заместительной почечной терапии. В ближайшие сроки функция сердца и почек восстановились до нормальных показателей.

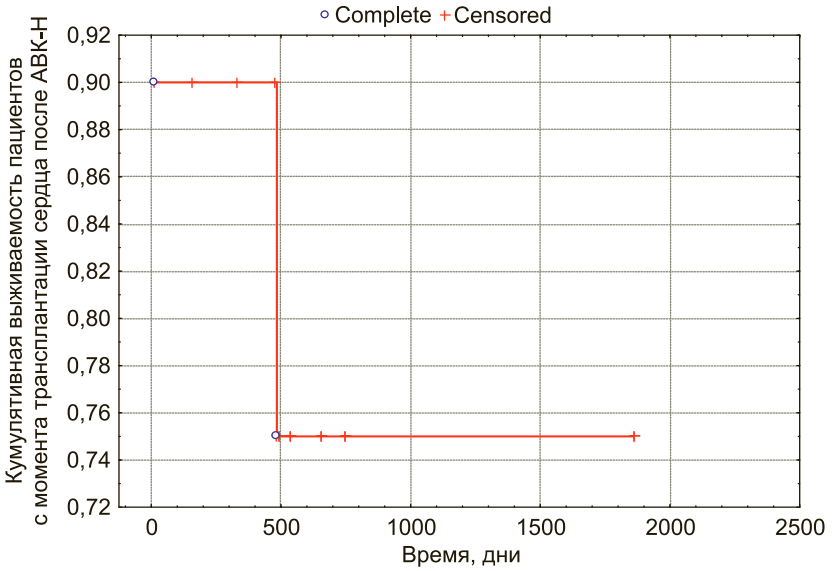


Рис. 9. **Кумулятивная выживаемость реципиентов сердца после применения осевого насоса АВК-Н**

В раннем и отдаленном (до одного года) послеоперационном периоде у пациентов не было выявлено острого клеточного или антителообусловленного отторжения, а также болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

Продолжительность наблюдения за пациентами после трансплантации сердца без предшествующей имплантации АВК-Н составила в среднем 1238,30 ± 884,45 дней. Среди осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периода у обследованных пациентов наиболее часто встречалось острое клеточное (2R и выше, 3A и выше по ISHLT) и(или) антителообусловленное отторжение (AMR1). У 52 (26,0%) реципиентов после ТС (37 (71,15%) мужчин и 15 (28,85%) женщин) были выявлены сердечно-сосудистые осложнения (эпизоды острого отторжения (клеточное и(или) антителообусловленное), у 148 реципиентов (129 (87,16%) мужчин и 19 (12,84%) женщин) сердечно-сосудистых осложнений выявлено не было. В течение первого года кумулятивная доля пациентов, не переносивших сердечно-сосудистые осложнения составляет 73,5%.

Кумулятивная годичная выживаемость в общей группе пациентов после ТС без длительной механической поддержки составила 93,5% (рис. 10).

Сравнительный анализ результатов оценки качества жизни, полученных в предоперационном периоде, у пациентов, находящихся в листе ожидания и спустя один месяц после трансплантации сердца, свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов: достоверно улучшились

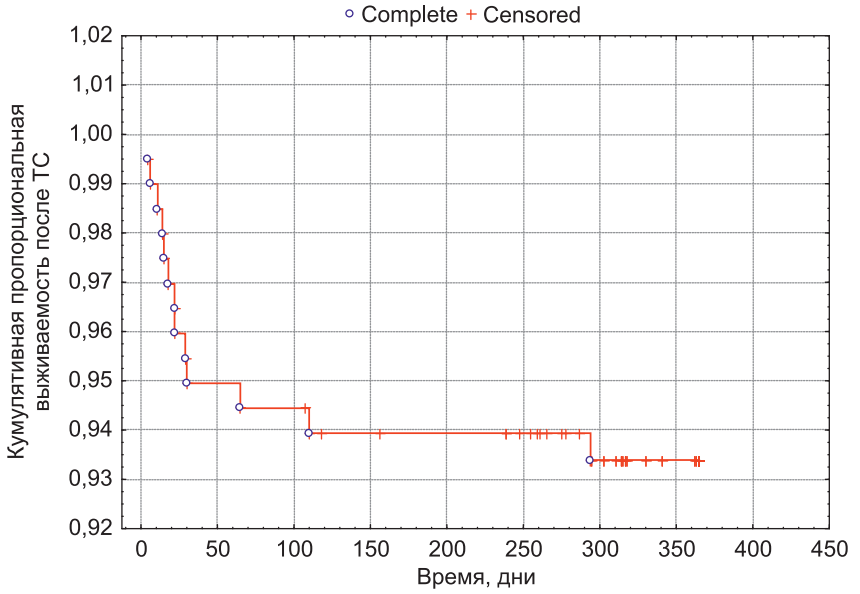


Рис. 10. **Годичная кумулятивная выживаемость реципиентов трансплантированного сердца без применения длительной механической поддержки кровообращения**

показатели физического функционирования (p = 0,01), показатель ролевого функционирования, обусловленным физическим состоянием (0,003), увеличился болевой порог (p = 0,01), показатель социального функционирования (p = 0,01), показатель психического здоровья (p = 0,02), и жизненной активности (p = 0,01), показатель общего состояния здоровья (p = 0,03) (табл. 5).

С прошествием времени и наступлением более полного восстановления после перенесенного вмешательства показатели качества жизни меняются и в большей мере улучшаются. Сравнительный анализ результатов, полученных в предоперационном периоде и спустя год после трансплантации сердца показал следующие результаты: показатель физического функционирования увеличился в среднем в 2,2 раза, с 34,17 ± 7,36 до 73,86 ± 18,25% (p = 0,0003), показатель ролевого функционирования, обусловленным физическим состоянием – в 16,7 раза (с 3,33 ± 4,08 до 55,68 ± 39,29%, p = 0,01), показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием – в 1,3 раза (с 48,42 ± 18,91 до 62,50 ± 34,72%, p = 0,02), показатель социального функционирования – в 2,7 раза (с 28,60 ± 24,04 до 78,27 ± 16,38%, p = 0,004), болевой порог вырос в 1,4 раза (с 57,33 ± 23,75 до 78,95 ± 24,68%, p = 0,04), показатель психического здоровья – в 1,9 раза (с 37,50 ± 14,40 до 72,91 ± 16,79%,

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов до и спустя 1 месяц после ТС

Качество жизни	До ТС, (%)	Спустя один месяц после ТС (%) (n = 200)	Достоверность различий, p
Физическое функционирование	34,17 ± 7,36	63,89 ± 19,97	***0,01***
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	3,33 ± 4,08	30,56 ± 34,86	***0,003***
Болевой порог	57,33 ± 23,75	76,62 ± 22,83	***0,04***
Общее состояние здоровья	28,33 ± 12,11	64,22 ± 14,12	***0,03***
Психическое здоровье	37,50 ± 14,40	78,76 ± 8,25	***0,02***
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	48,42 ± 18,91	37,04 ± 42,31	>0,05
Социальное функционирование	28,60 ± 24,04	85,78 ± 13,17	***0,01***
Жизненная активность	42,67 ± 17,10	70,61 ± 15,61	***0,01***

p = 0,001), показатель жизненной активности – в 1,5 раза (с 42,67 ± 17,10 до 65,23 ± 17,15%, p = 0,004), показатель общего состояния здоровья – в 2,2 раза (с 28,33 ± 12,11 до 61,86 ± 14,83%, p = 0,0006).

Для оценки степени реабилитации пациентов, перенесших трансплантацию сердца и имплантацию систем левожелудочкового обхода, были проведен сравнительный анализ показателей оценки качества жизни с группой условно здоровых респондентов. Для группы сравнения были выбраны респонденты разной возрастной группы в количестве 30 человек, оценки показателей качества жизни проводилась по аналогичной методике с оценкой реципиентов сердца или пациентов после имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения. Среди контрольной группы респондентов было 24 (80,0%) мужчин и 6 (20,0%) женщин, средний возраст 43,41 ± 18,21 лет. Демографические показатели (пол, возраст) контрольной группы условно здоровых респондентов достоверно не отличались от таковых у реципиентов пересаженного сердца и систем механической поддержки кровообращения. Следует отметить, что физические компоненты качества жизни в группе здоровых респондентов оказались на повышенном или высоком (максимальном из возможных) уровнях.

Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов пересаженного сердца и контрольной группы условно здоровых респонден-

тов выявил значимые различий компонента качества жизни в физическом компоненте. Показатель физического функционирования, характеризующий возможность самообслуживание, ходьбы, подъем по лестнице, переноску тяжестей и другую физическую активность в группе условно здоровых респондентов был достоверно выше. Следует отметить, что при этом средние значения этого показателя у реципиентов пересаженного сердца были выше нормальных значений и соответствовали повышенным показателям качества жизни. Также отличался показатель общего здоровья, отражающий оценку больным своего самочувствия в данный момент времени и дальнейшие перспективы его улучшения или ухудшения. Напротив, показатель социального функционирования, характеризующий степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность и общение, в группе реципиентов пересаженного сердца оказался достоверно выше, что, по-видимому, было обусловлено успехом перенесенного лечения и многократным приростом физическом состоянии пациентов после трансплантации. В группе условно здоровых респондентов такой динамики не отмечалось, поскольку их исходное физическое состояние в течение длительного времени оставалось хорошим и не претерпевало изменений (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов пересаженного сердца и контрольной группы условно здоровых респондентов

Качество жизни	Реципиенты пересаженного сердца	Группа условно здоровых респондентов	Достоверность различий, p
Физическое функционирование	73,86 ± 18,25	97,73 ± 2,61	***0,0001***
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	55,68 ± 39,29	84,09 ± 16,85	>0,05
Болевой порог	78,95 ± 24,68	79,36 ± 23,21	>0,05
Общее состояние здоровья	61,86 ± 14,83	79,82 ± 14,68	***0,02***
Психическое здоровье	72,91 ± 16,79	59,73 ± 15,84	>0,05
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	62,50 ± 34,72	69,77 ± 22,93	>0,05
Социальное функционирование	78,27 ± 16,38	58,33 ± 37,08	***0,012***
Жизненная активность	65,23 ± 17,15	60,61 ± 15,10	>0,05

Принципиально важно, что остальные показатели качества жизни, а именно, жизненная активность ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье, болевой порог и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, не отличались от таковых показателей здоровых респондентов.

Полученные результаты говорят о практически полном (до уровня здорового населения) или близком к полному восстановлении уровня качества жизни реципиентов пересаженного сердца, как в физическом, так и в психоэмоциональном планах. Аналогичные результаты получены при сравнении показателей качества жизни пациентов после имплантации осевого насоса и контрольной группы условно здоровых респондентов (табл. 7).

Физическое функционирование и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, отражающее влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей) было выше в группе условно здоровых респондентов. Оба компонента у пациентов после имплантации левожелудочкового обхода соответствовали средним и повышенным показателям

Таблица 7

Сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов после имплантации осевого насоса и контрольной группы условно здоровых респондентов

Качество жизни	Пациенты после имплантации осевого насоса АВК-Н	Группа условно здоровых респондентов	Достоверность различий, p
Физическое функционирование	62,50 ± 19,19	97,73 ± 2,61	***0,00002***
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	47,86 ± 34,74	84,09 ± 16,85	***0,0073***
Болевой порог	76,14 ± 19,51	79,36 ± 23,21	>0,05
Общее состояние здоровья	54,14 ± 13,43	79,82 ± 14,68	***0,0003***
Психическое здоровье	71,58 ± 15,28	60,61 ± 15,10	>0,05
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	57,14 ± 16,05	69,77 ± 22,93	>0,05
Социальное функционирование	89,05 ± 20,36	58,33 ± 37,08	***0,01***
Жизненная активность	51,79 ± 15,89	59,73 ± 15,84	>0,05

качества жизни. Напротив, как и в случае с реципиентами пересаженного сердца социальное функционирование было существенно выше в группе пациентов после имплантации левожелудочкового обхода. Показатели жизненной активности ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, психического здоровья и болевого порога были такими же, как и у здоровых респондентов. Это фактически означает, что помимо возможности длительного ожидания донорского сердца пациент с имплантированным осевым насосом получает уникальные условия физической и психоэмоциональной активности, соответствующие пациентам с уже перенесенной трансплантацией сердца, либо вовсе здоровой группе респондентов.

Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов пересаженного сердца и реципиентов пересаженного сердца после имплантации осевого насоса АВК-Н не выявил существенных различий. Реципиенты обеих групп, в независимости от применения вспомогательного кровообращения до операции, восстанавливались до хорошего уровня качества жизни. Значения физических и психоэмоциональных критериев стабилизировались на уровне повышенных или высоких показателей (табл. 8).

Таблица 8

Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов, перенесших трансплантацию сердца после имплантации АВК-Н и без такового

Качество жизни	Реципиенты пересаженного сердца после имплантации осевого насоса АВК-Н	Реципиенты пересаженного сердца	Достоверность различий, p
Физическое функционирование	84,70 ± 14,29	73,86 ± 18,25	>0,05
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	67,16 ± 21,41	55,68 ± 39,29	>0,05
Болевой порог	71,0 ± 18,2	78,95 ± 24,68	>0,05
Общее состояние здоровья	69,24 ± 11,23	61,86 ± 14,83	>0,05
Психическое здоровье	74,58 ± 15,28	72,91 ± 16,79	>0,05
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	69,15 ± 16,05	62,50 ± 34,72	>0,05
Социальное функционирование	80,15 ± 10,36	78,27 ± 16,38	>0,05
Жизненная активность	62,05 ± 18,39	65,23 ± 17,15	>0,05

Клинический протокол применения длительной механической поддержки кровообращения и ее место в лечении критической сердечной недостаточности

Применение длительной механической поддержки у пациентов с критической сердечной недостаточностью является оправданным с точки зрения повышения качества и продолжительности жизни пациентов. Высокие показатели качества жизни пациентов на фоне работы системы вспомогательного кровообращения, в разы превосходящие дооперационные показатели, а также значимо возрастающая толерантность к физическим нагрузкам, высокая мобильность пациентов, а также отсутствие сложной медикаментозной терапии, необходимой для безопасного функционирования системы являются безусловными преимуществами данного метода лечения.

При наличии высокоорганизованной донорской службы региона, имеющего высокую донорскую активность, шансы на трансплантацию сердца пациенту, находящемуся в ургентном статусе на системе механического обхода короткого типа действия достаточно высоки и применение данной технологии для лечения пациентов является оправданным. В частности, на 2017 год в Московском регионе, наиболее развитом в аспекте органного донорства регионе России, число посмертных доноров на миллион населения в год составило 15,7, что существенно выше, чем в Германии (10,4 на миллион населения), и в целом превышает среднеевропейский уровень. В целом по России этот показатель не превышает 3,3 на миллион населения в год. В ряде регионов России программа посмертного донорства еще не развита, и как следствие, возможность трансплантации сердца в них ограничена. Однако пациенты, нуждающиеся в ургентной трансплантации сердца, в этих регионах также присутствует. Для данной категории пациентов и условий развития донорства в конкретном регионе вариантом выбора является применение систем длительной механической поддержки кровообращения. В подобной клинической ситуации применение стратегии лечения критической сердечной недостаточности с помощью систем длительной механической поддержки, предоставляющей достаточно длительный период ожидания донорского сердца, является вариантом выбора. Применение первой в России отечественной имплантируемой системы осевого насоса АВК-Н имеет существенные финансовые преимущества перед аналогичными устройствами зарубежного производства. Внедрение метода в широкую клиническую практику будет способствовать существенному повышению качества лечения пациентов с тяжелыми формами сердечной недостаточности; повышению доступности лечения; значительному снижению смертности, повышению эффективности подготовки пациентов к трансплантации сердца, а

также снижению стоимости за счет многократного сокращения расходов, связанных с приобретением аналогичных зарубежных имплантируемых устройств длительной механической поддержки кровообращения при сравнимом качестве лечения; повышению престижа отечественной медицинской науки и здравоохранения. Сравнение системы российского производства с аналогичными системами зарубежного производства однозначно показывает экономическую целесообразность применения данного метода лечения, в том числе за счет снижения конечной стоимости системы и ее обслуживания.

В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в рамках оказания помощи больным хронической сердечной недостаточностью с 2006-го по 2010 г. были имплантированы осевые насосы Incor (Германия). Всего было выполнено 5 имплантаций осевых насосов Incor. При оценке экономической составляющей применение российского метода оказания медицинской помощи позволяет сократить расходы на оказание помощи таким пациентам на 172% (в 2,7 раза) (средний объем финансовых затрат снижается с в среднем с 14 200 000 руб. до 5 217 000).

Другим важным аспектом лечения пациентов с критической сердечной недостаточностью является возможность выполнения отсроченной трансплантации сердца реципиентам с наличием временных противопоказаний к трансплантации сердца в расчете на разрешение сопутствующей патологии в процессе восстановления системной гемодинамики и улучшения перфузии внутренних органов. Чаще всего речь идет о наличии высокой легочной гипертензии, являющейся в настоящее время одним из основным противопоказаний к выполнению трансплантации сердца, поскольку попытка трансплантации здорового донорского сердца в организм реципиента с выраженной легочной гипертензией приведет к его острой дисфункции по правожелудочковому типу. В нашем исследовании продемонстрирована возможность снижения до приемлемых значений показателей легочной гипертензии на фоне длительной механической разгрузки ЛЖ (наилучшие результат достигнуты в сроки от 4 до 6 недель с моменты выписки пациентов из клиники). Данный факт позволяет рассматривать возможность имплантации системы длительной механической поддержки как способа расширения показаний к выполнению трансплантации сердца в среднесрочной перспективе.

Подробно описаны качество жизни и показатели толерантности к физическим нагрузкам. У большинства пациентов применение системы длительной механической поддержки сопровождается улучшением всех показателей в достаточно ранние сроки в среднем от 2 до 8 недель после имплантации. Полученные результаты позволяют рассматривать возможность имплантации системы длительной механической поддержки пациентам с критической сердечной недостаточностью при неэффективности

медикаментозной терапии в условиях наличия абсолютных противопоказаний к трансплантации сердца и при отсутствии других вариантов хирургического лечения. В подобной тактике лечения система длительной механической поддержки кровообращения на основе осевого насоса АВК-Н может быть имплантирована в условиях кардиохирургических стационаров по всей стране, существенно повысив выживаемость, качество жизни, способствуя социализации ранее обреченных на гибель пациентов.

Таким образом, клинический протокол применения длительной механической поддержки кровообращения сводится к следующему:

1. При наличии временных противопоказаний к трансплантации сердца в расчете на разрешения сопутствующей патологии в процессе восстановления системной гемодинамики и улучшении перфузии внутренних органов следует рассмотреть возможность применения длительной механической поддержки кровообращения на основе осевого насоса АВК-Н.
2. Имплантация системы длительной механической поддержки кровообращения у пациентов с высокими показателям легочной гипертензии позволяет в короткие сроки нормализовать давление в легочной артерии и рассмотреть возможность последующей трансплантации сердца.
3. У больных критической сердечной недостаточностью при наличии абсолютных противопоказаний к трансплантации сердца и при отсутствии других вариантов хирургического лечения целесообразно рассмотреть возможность применения длительной механической поддержки кровообращения на основе АВК-Н как окончательного варианта лечения.
4. Наличие организованной донорской службы региона с высокими показателями посмертного донорства позволяет успешно применять системы краткосрочной механической поддержки в расчете на возможность выполнения ургентной трансплантации сердца в краткосрочной перспективе. В регионах с менее эффективной системой посмертного донорства, а также в клиниках кардиохирургии, не имеющих возможности трансплантации сердца, оправдано широкое применение систем длительной механической поддержки для лечения критической сердечной недостаточности.
5. Применение системы АВК-Н российского производства имеет неоспоримые преимущества перед импортными аналогами в экономической целесообразности при аналогичном качестве лечения (сокращение расходов на оказание медицинской помощи на 172%).

Выводы

1. В результате проведенной экспериментальной апробации имплантируемого осевого насоса АВК-Н в организме животного была продемонстрирована эффективная работа отечественного осевого насоса длительностью до 120 суток. Результаты экспериментов и эффективность выбранной методики имплантации позволили рекомендовать систему первого отечественного имплантируемого осевого насоса к использованию в клинической практике.
2. Хирургическая тактика имплантации осевого насоса заключается в оптимальном выборе места имплантации отводящей магистрали в аорте реципиента на этапе рентгеноморфометрического обследования пациента с целью обеспечения возможности дальнейшей трансплантации сердца с прогнозируемой хирургической тактикой и отграничении мест канюляции аорты, верхней и нижних полых вен, правого предсердия, передней поверхности правого желудочка и легочной артерии, а также отводящей магистрали осевого насоса и костных структур с помощью политетрафторэтиленовых мембран (отказ от использования ксеноперикарда) для минимизации спаечного процесса.
3. Показатель TDI Vs фиброзного кольца трикуспидального клапана, оцененный на этапе предоперационной эхокардиографической диагностики, равный или больший 5 см/с ассоциирован с существенно меньшими рисками развития выраженной постимплантационной дилатации правого желудочка и его дисфункции (относительный риск 0,1; 95% доверительный интервал (0,01; 0,71), p = 0,0006, по Фишер).
4. Применение системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н у потенциальных реципиентов донорского сердца с критической сердечной недостаточностью приводит к многократному росту показателей качества жизни, физического (p = 0,0005) и ролевого физического функционирования (p = 0,001), социального (p = 0,0009) и эмоционального функционирования (p = 0,0009), жизнеспособности (p = 0,006) и уровня психологического здоровья (p = 0,001). Толерантность к физическим нагрузкам возрастает на 244,16% по сравнению с исходными предоперационными показателями. На фоне работы осевого насоса АВК-Н возрастает фракция изгнания ЛЖ (p = 0,0005), уменьшаются КДО ЛЖ (p = 0,009), КСО (p = 0,001), давление в легочной артерии (p = 0,001).
5. Кумулятивная годичная выживаемость реципиентов пересаженного сердца без применения системы АВК-Н составляет 93,5% (длительность наблюдения 3383 дня, 1238,12 ± 884,45). В течение первого

года доля пациентов, не переносивших острое клеточное и(или) антителобусловленное отторжение составила 73,5%.

Кумулятивная годичная выживаемость пациентов перенесших трансплантацию сердца после применения системы длительной механической поддержки кровообращения АВК-Н, составляет 90% (длительность наблюдения 1860 дней, 574,3 ± 501,71). В послеоперационном периоде в этой группе не было выявлено острого клеточного или антителообусловленного отторжения.

Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов, перенесших трансплантацию сердца после применения длительной механической поддержки кровообращения и без таковой, не выявил значимых различий, продемонстрировав результаты, сравнимые со здоровыми респондентами.

6. Клинический протокол применения длительной механической поддержки кровообращения предполагает: применение длительной механической поддержки кровообращения на основе АВК-Н при наличии временных противопоказаний к трансплантации сердца в расчете на их дальнейшее разрешение; возможность применения длительной механической поддержки кровообращения на основе осевого насоса АВК-Н как окончательного варианта лечения при наличии абсолютных противопоказаний к трансплантации сердца и отсутствии других вариантов хирургического лечения.

Практические рекомендации

1. Широкое применение систем длительной механической поддержки на основе осевого насоса АВК-Н более оправдано в регионах с не высокой эффективностью посмертного донорства, а также клиниках кардиохирургии не имеющих возможности трансплантации сердца.
2. Больным критической сердечной недостаточностью при наличии абсолютных противопоказаний к трансплантации сердца целесообразно рассмотреть возможность применения длительной механической поддержки кровообращения на основе АВК-Н как окончательного варианта лечения.
3. Оптимальный выбор места имплантации отводящей магистрали в аорте реципиента на этапе рентгеноморфометрического обследования пациента и отграничение мест канюляции аорты, верхней и нижних полых вен, правого предсердия, передней поверхности ПЖ, легочной артерии, а также отводящей магистрали АВК-Н и костных структур с помощью политетрафторэтиленовых мембран обеспечи-

вают возможность выполнения дальнейшей трансплантации сердца с прогнозируемой хирургической тактикой.

4. Применение системы длительной механической поддержки кровообращения осевым насосом АВК-Н у пациентов с высокими показателям легочной гипертензии позволяет в короткие сроки (4–6 недель) нормализовать давление в легочной артерии и рассмотреть возможность выполнения трансплантации сердца.
5. Определение показателя TDI Vs фиброзного кольца трикуспидального клапана на этапе предоперационного обследования пациента позволяет прогнозировать развитие правожелудочковой недостаточности после имплантации системы длительной механической поддержки кровообращения.
6. При выборе системы для обеспечения длительной механической поддержки кровообращения предпочтение стоит отдать имплантируемому осевому насосу АВК-Н российского производства в виду наличия неоспоримой экономической целесообразности перед зарубежными аналогами, а также высоких показателей клинической эффективности и обеспечиваемого качества жизни.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шумаков Д.В., Шемакин С.Ю., Козлов И.Л., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Романов О.В., Нехрест А.Н., **Халилулин Т.А.,** Пестрецова Т.В., Шмерко Н.П., Шумаков В.И. Первый в Российской Федерации опыт применения в клинике имплантируемого осевого насоса Incor для левожелудочкового обхода // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2007. – Т. IX. – № 1. – С. 19–27.
2. Халилулин Т.А., Кормер А.Я. Факторы риска // Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / Под ред. Шумаков В.И. – М. ООО «Медицинское информационное агентство». – 2008. – С. 39–73.
3. Шумаков В.И., Шевченко О.П., Казаков Э.Н., Честухин В.В., Кормер А.Я., **Халилулин Т.А.,** Орлова О.В., Шумаков Д.В. Прогностическое значение антител к кардиолипину при васкулопатии трансплантированного сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 3. – С. 59–64.
4. Шемакин С.Ю., **Халилулин Т.А.,** Федосеева А.А. Недостаточность трикуспидального клапана после ортотопической трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. XI. – № 2. – С. 21–24.
5. **Халилулин Т.А.,** Орлова О.В., Миронков Б.Л., Честухин В.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Шевченко О.П. Метаболические и аутоиммунные факторы риска поражения коронарного русла у реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. XII. – № 1. – С. 17–20.

6. Шемакин С.Ю., Кормер А.Я., **Халилулин Т.А.,** Честухин В.В., Ильинский И.М., Куприянова А.Г. Особенности клинических проявлений острой реакции отторжения пересаженного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. XII. – № 1 – С. 7–16.
7. Шумаков Д.В., Шмерко Н.П., Шемакин С.Ю., **Халилулин Т.А.** и др. Оценка гемостазиологического статуса и пути оптимизации проводимой антитромботической терапии у пациентов с имплантированными системами вспомогательного кровообращения перед трансплантацией сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. XII. – С. 160–161.
8. Шевченко О.П., Орлова О.В., **Халилулин Т.А.** Иммуносупрессия, иммунная толерантность и костимуляция Т-лимфоцитов // Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. Готье С.В. – М. – Тверь: Триада. – 2011. – С. 425–470.
9. Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Захаревич В.М., **Халилулин Т.А.,** Лурье Ю.Э. Иммуносупрессивная терапия при трансплантации сердца // Иммуносупрессия при трасплантации солидных органов / Под ред. Готье С.В. – М. – Тверь: Триада. – 2011. – С. 199–272.
10. Казаков Э.Н., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Шевченко О.П., Захаревич В.М., Шемакин С.Ю., Гольц А.М., Голубицкий В.В., **Халилулин Т.А.** и др. 25-летний опыт ортотопической трансплантации сердца в ФГБУ «ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. XIV. – С. 168–169.
11. Gautier S., Poptsov V., Shumakov D., Zakharevich V., Kormer A., **Khalilulin T.** et al. ABO-Incompatible Heart Transplantation: Necessity or Possibility? // The Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2013. – Vol. 32, № 4s. – P. 261.
12. Шевченко О.П., **Халилулин Т.А.,** Олефиренко Г.А., Курабекова Р.М., Апанасенко Н.В., Шевченко А.О., Миронков Б.Л., Ильинский И.М., Куприянова А.Г., Кормер А.Я. Предиктивное значение предсуществующих аутоантител против HLA у реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. XV. – № 4. – 16–23.
13. Готье С.В., Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М, Акопов Г.А., Кормер А.Я., **Халилулин Т.А.,** Шевченко О.П., Невзоров А.М., Филатов И.А., Селищев С.В. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. XV. – № 3. – 92–102.
14. Шевченко А.О., **Халилулин Т.А.,** Миронков Б.Л. и др. Оценка качества жизни пациентов с трансплантированным сердцем // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI. – № 4. – С. 5–10.
15. Миронков Б.Л., Честухин В.В., Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Акопов Г.А., **Халилулин Т.А.,** Гольц А.М., Закирьянов А.Р., Голубицкий В.В., Захаревич Н.Ю., Готье С.В. Трансмиссивный ате-

росклероз коронарных артерий трансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI. – № 3. – С. 31–38.

16. Готье С.В., Захаревич В.М., Кормер А.Я., Миронков Б.Л., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., **Халилулин Т.А.** и др. Трансплантация сердца. Клинические рекомендации // Трансплантация сердца. Руководство для врачей / Под ред. С.В. Готье, В.Н. Попцова, А.О. Шевченко. – М. – Тверь: Триада. – 2014. – С. 43–131.
17. Шевченко О.П., Миронков Б.Л., Шевченко А.О., Кормер А.Я., Олефиренко Г.А., **Халилулин Т.А.** и др. Молекулярные механизмы развития и прогрессирования болезни коронарных артерий сердца и сердечного трансплантата // Трансплантология: итоги и перспективы. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: Триада, 2014. – С. 76–88.
18. Кормер А.Я., Захаревич В.М., **Халилулин Т.А.** Иммуносупрессивная терапия после трансплантации сердца // Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН С.В. Готье, проф. Я.Г. Мойсюка. – М.: Е-ното. – 2014. – С. 209–220.
19. Готье С.В., **Халилулин Т.А.,** Шевченко А.О. и др. Оценка качества жизни реципиентов трансплантированного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI. – С. 160–161.
20. Готье С.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Акопов Г.А., **Халилулин Т.А.** и др. Опыт трансплантации сердца в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России с 2006 по 2014 гг. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. XVI. – С. 148–149.
21. Шевченко А.О., Миронков Б.Л., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Тюняева И.Ю., Насырова А.А., Захаревич В.М., **Халилулин Т.А.** и др. Молекулярные механизмы развития и прогрессирования болезни коронарных артерий сердца и сердечного трансплантата // Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год / под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: Триада. – 2015. – С. 91–96.
22. Готье С.В., Иткин Г.П., Шевченко А.О., **Халилулин Т.А.,** Козлов В.А. Длительная механическая поддержка кровообращения как альтернатива трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII. – № 3. – С. 128–136.
23. Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Гольц А.М., Ухренков С.Г., **Халилулин Т.А.,** Алиев Э.З. Успешное лечение реципиента с массивным тромбозом левых отделов сердечного трансплантата, развившимся на фоне применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII. – № 2. – С. 117–124.
24. Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Гольц А.М., **Халилулин Т.А.,** Борисов Д.В. Ретрансплантация сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII. – № 2. – С. 142–151.

25. Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Шумаков Д.В., Акопов Г.А., Попцов В.Н., Закирьянов А.Р., Гольц А.М., **Халилулин Т.А.** и др. Трансплантация сердца после ранее выполненных операций в условиях искусственного кровообращения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII. – С. 31.
26. Готье С.В., Попцов В.Н., Спирина Е.А., Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Акопов Г.А., Шумаков Д.В., Закирьянов А.Р., **Халилулин Т.А.** и др. Сравнительный анализ факторов, потенциально влияющих на результаты трансплантации сердца, в группах пациентов, ранее оперированных на открытом сердце и ранее не оперированных // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX. – С. 55–56.
27. Готье С.В., **Халилулин Т.А.,** Захаревич В.М. и др. Особенности имплантации систем поддержки насосной функции сердца АВК-Н в качестве моста к трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX. – С. 61.
28. Захаревич В.М., **Халилулин Т.А.,** Колоскова Н.Н., Попцов В.Н., Шевченко А.О., Саитгареев Р.Ш., Иткин Г.П., Гольц А.М., Закирьянов А.Р., Данилина М.А., Ахмадзай Р. Качество жизни и функциональная активность на фоне работы имплантируемой системы длительной механической поддержки насосной функции сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – С. 135–136.
29. Захаревич В.М., **Халилулин Т.А.,** Колоскова Н.Н., Попцов В.Н., Шевченко А.О., Саитгареев Р.Ш., Иткин Г.П., Закирьянов А.Р., Гольц А.М., Данилина М.А, Ахмадзай Р. Возможности лечения легочной гипертензии с использованием имплантируемой системы длительной механической поддержки насосной функции сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – С. 133–134.
30. Иткин Г.П., Захаревич В.М., **Халилулин Т.А.,** Шевченко А.О., Попцов В.Н. Механическая поддержка кровообращения // Трансплантология и искусственные органы: учебник / под ред. акад. РАН С.В. Готье. – М.: Лаборатория знаний. – 2018. – С. 267–283.
31. Готье С.В., Попцов В.Н., Колоскова Н.Н., Захаревич В.М., Шевченко А.О., Кормер А.Я., Муминов И.И., Никитина Е.А., Кван В.С., **Халилулин Т.А.,** Закирьянов А.Р., Гольц А.М. Анализ листа ожидания трансплантации сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» за период с 2010-го по 2017 год. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – С. 28.
32. Готье С.В., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Закирьянов А.Р., **Халилулин Т.А.,** Гольц А.М., Колоскова Н.Н., Акопов Г.А., Анискевич Г.В., Спирина Е.А. Особенности интраоперационной хирургической тактики при выполнении трансплантации сердца у реципиентов с ранее имплантированной системой экстракорпоральной мембранной оксигенацией // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – С. 36.

33. Готье С.В., Попцов В.Н., Колоскова Н.Н., Захаревич В.М., Шевченко А.О., Муминов И.И., Никитина Е.А., Кван В.С., **Халилулин Т.А.** и др. Лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». Тенденции за период с 2010 по 2017 год // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Том XX. – № 4. – С. 6–11.
34. Иткин Г.П., Дмитриева О.Ю., Бучнев А.С., Дробышев А.А., Кулешов А.П., Волкова Е.А., **Халилулин Т.А.** Результаты экспериментальных исследований детского осевого насоса «ДОН-3» // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – № 2. – С. 61–68.
35. **Халилулин Т.А.,** Захаревич В.М., Попцов В.Н., Иткин Г.П., Шевченко А.О, Саитгареев Р.Ш., Гольц А.М., Закирьянов А.Р., Колоскова Н.Н., Абрамова Н.Н., Захаревич Н.Ю., Никитина Е.А., Данилина М.А., Готье С.В. Особенности имплантации системы поддержки насосной функции сердца АВК-Н в качестве «моста» к трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – № 1. – С. 13–22.

Патенты на изобретение

36. Пат. 2426124 РФ МПК G01N33/53 (2006.01) Способ прогнозирования распространенности стенотического поражения коронарного русла трансплантата у реципиентов после трансплантации сердца / Шевченко О.П., **Халилулин Т.А.,** Орлова О.В., Честухин В.В., Миронков Б.Л., Казаков Э.Н., Кормер А.Я.; Заявитель и патентообладатель: ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗиСР РФ. – № 2010112795/15; заявл. 05.04.2010; опубл. 10.08.2011, Бюл. № 22. – 2 с.
37. Пат. 2493567 РФ, МПК G01N33/53. Способ прогнозирования развития необратимой дисфункции трансплантата у реципиентов сердца / Шевченко О.П., **Халилулин Т.А.,** Орлова О.В., Честухин В.В., Миронков Б.Л., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Остроумов Е.Н., Готье С.В.; Заявитель и патентообладатель: ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗиСР РФ. № 2012113896; заявл. 10.04.2012; опубл. 20.09.2013, Бюл. № 26. – 6 с.

Список сокращений

INTERMACS – Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, Международный регистр механической циркуляторной поддержки кровообращения
ISHLT – The international society for heart and lung transplantation, Международное сообщество трансплантации сердца и легких
АВК-Н – аппарат вспомогательного кровообращения носимый
КДО – конечный диастолический объем
КСО – конечный систолический объем

ЛА	– легочная артерия
ЛЖ	– левый желудочек сердца
ОТТС	– ортотопическая трансплантация сердца
ДЛА	– давление в легочной артерии
СН	– сердечная недостаточность
ТС	– трансплантация сердца
ФИ	– фракция изгнания
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
NYHA	– Нью-Йоркская ассоциация сердца
CKD-EPI	– Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, формула расчета клубочковой фильтрации для оценки хронических заболеваний почек
TDI	– импульсная тканевая допплерография
ФК ТК	– фиброзное кольцо трикуспидального клапана
ПТФЭ	– политетрафторэтилен

МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДГОТОВКИ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ ПОЛИКИСТОЗОМ ПОЧЕК

Дайнеко В.С., Резник О.Н.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПП) одно из самых распространенных наследственных заболеваний, ведущих к развитию терминальной почечной недостаточности (тХПН). Полиорганное поражение и высокая частота осложнений, обусловленных поликистозом почек, приводят к высокой смертности и значительно ухудшают качество жизни больных [Jacquet A. et al., 2011]. По данным литературы, течение поликистоза почек приводит к развитию терминальной почечной недостаточности (тХПН) у подавляющего большинства пациентов к возрасту 60 лет [Тареев И.Е. с соавт., 2000; Furlano M. et al., 2018]. Среди больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) перитонеальным и гемодиализом, доля этих пациентов составляет 10–15% [Badani K.K. et al., 2004; Torres V.E. et al., 2007].

Хирургическое лечение может потребоваться еще до начала ЗПТ для уменьшения болевого синдрома, при кровотечениях в кисты, макрогематурии, инфицировании кист и при выявлении злокачественных новообразований поликистозно-измененных почек (ПКП) [Bennett W.M. et al., 1987; Elzinga L.W. et al., 1993; Millar M. et al., 2013; Yu J. et al., 2018].

В настоящее время нет ясности в вопросах своевременности и наиболее эффективной тактики хирургического лечения пациентов с АДПП. Размерами и инфицированностью ПКП обусловлен большой объем повреждения окружающих тканей, высокий риск кровотечения и развития послеоперационных инфекционных осложнений, частота которых может достигать 50% [Guo P. et al., 2015; Patel P. et al., 2011]. Оперативное лечение по экстренным и клиническим показаниям на фоне текущего пиелонефрита, бактериемии, сепсиса, анемии, заместительной почечной терапии, изначального тяжелого статуса пациентов приводит к высокой летальности. Частота смертности прооперированных пациентов с урологическим сепсисом на фоне АДПП может достигать 75% [Pirson Y. et al., 2015; Трушкин Р.Н. с соавт., 2015]. Учитывая эти обстоятельства, выполнение нефрэктомии ПКП по клиническим показаниям имеет худший из возможных результат.

Трансплантация почки позволяет увеличить продолжительность и радикально улучшить качество жизни пациентов с тХПН. Не являются исключением и больные с АДПП. Среди реципиентов донорской почки 9–10% относятся к данной категории [Neeff H.P. et al., 2013; Budhram B. et al., 2018]. Однако в связи с отсутствием общепринятой тактики и ясности в вопросах подготовки, включения и сопровождения в листе ожидания пациентов с АДПП, наличие ПКП зачастую становится относительным, а в некоторых случаях и абсолютным, противопоказанием к трансплантации почки. Высокие же риски оперативного лечения не позволяют рутинно выполнять предтрансплантационную нефрэктомию. Данная ситуация приводит к снижению доступности для этих больных данного вида помощи.

Специалисты во всем мире дискутируют по вопросу необходимости предтрансплатационной нативной нефрэктомии пациентам с АДПП [Karam G. et al., 2009; Jankowska M. et al., 2018; Grodstein E.I. et al., 2017]. С одной стороны при бессимптомном течении поликистоза в стадии тХПН сохранение собственных почек позволяет избежать ренопривного состояния и связанных с ним осложнений. С другой же наличие несанированного очага инфекции и скрытый инфекционный процесс, который может представлять угрозу жизни реципиента, являются противопоказаниями для трансплантации почки.

В настоящее время в соответствии с национальными и европейскими клиническими рекомендациями по трансплантации почки перечислены следующие показания к нативной нефрэктомии у данной категории больных: недостаточное пространство для трансплантации, наличие осложнений поликистоза (некупируемая артериальная гипертензия, выраженный болевой синдром и т. д.), хронический инфекционный процесс, злокачественные новообразования ПКП [Готье С.В. с соавт., 2016; Karam G. et al., 2014; Chapman A.B. et al., 2015; Ars E. et al., 2014].

Также необходимо отметить, что в некоторых трансплантационных центрах продолжают выполнять симультанные с трансплантацией нефрэктомии при трансплантации почки [Grodstein E.I. et al., 2017; Jean R.A. et al., 2018]. На наш взгляд такой подход подвергает неприемлемо высокому риску реципиента за счет большого объема, травматичности, длительности оперативного вмешательства.

Далеко не всегда хроническая инфекция ПКП манифестирует на дотрансплантационном этапе. Посевы крови и мочи могут не давать результата для верификации инфекционного процесса. Также далеко не всегда эффективны различные визуализирующие методики (ультразвуковое исследование, спиральная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография) [Pijl, J.P. et al., 2018; Kim H. et al., 2018]. Согласно же данным литературы частота необходимости выполнения нефрэктомии после трансплантации почки колеблется в различных мировых трансплантационных центрах от 20 до 30% [Chebib F.T. et al., 2015; Neeff H.P. et al., 2013].

Проявления инфекции на посттрансплантационном этапе на фоне иммуносупрессивной терапии зачастую приводит к тяжелой системной инфекции, бактериемии. Лечение таких состояний ассоциировано с высоким риском потери трансплантата на фоне массивной антибактериальной терапии и необходимости редуцирования иммуносупрессии для сохранения жизни реципиента [Delaney V. et al., 1991; Rayner B.L. et al., 1990; Neeff H.P. et al., 2013; Sulikowski T. et al., 2009].

По данным литературы применение лапароскопических технологий для выполнения нефрэктомии позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений и летальность [Bansal R.K. et al., 2014; Chen K. et al., 2018]. Однако приводимая авторами частота послеоперационных осложнений колеблется от 9,5 до 50%. Столь значимый разброс можно объяснить различиями в техниках выполнения инструментальном обеспечении тех или иных центров [Verhoest G. et al., 2012; Benhavid Y. et al., 2004; Gill I.S. et al., 2001].

Следует отметить отсутствие в литературе больших рандомизированных исследований по данной тематике. Опыт одного центра составляет, как правило, 30–40 вмешательств. Относительная редкость нефрэктомии ПКП с использованием лапароскопического доступа обусловлена технической сложностью выполнения этих операций [Bansal R.K. et al., 2014].

Таким образом, тактика лечения и подготовки к трансплантации больных с тХПН, обусловленной АДПП является нерешенной проблемой. Необходимость выполнения предтрансплантационной нефрэктомии таким пациентам до сих пор является предметом дискуссии. Причиной этому является сложность и травматичность оперативного вмешательства, высокая частота осложнений и летальность.

Применение лапароскопических технологий в лечении пациентов с АДПП может снизить риски и расширить показания к нефрэктомии, но при этом, данные литературы по частоте осложнений, длительности и травматичности операций сильно разнятся, не давая ясной картины.

Какая же тактика лечения и подготовки к трансплантации пациентов с АДПП будет более эффективной? Инфицированность ПКП и клинические проявления АДПП, возможность внедрения лапароскопических технологий в арсенал рутинной практики хирургического лечения таких больных, разработка методик снижения травматичности оперативного вмешательства, определение показаний к предтрансплантационной нативной нефрэктомии, подготовка и сопровождение в листе ожидания трансплантации данной категории пациентов – все это является нерешенными задачами, которые определили характер предпринятого исследования.

Цель исследования

Оптимизация тактики хирургического лечения и подготовки к трансплантации почки больных с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости бактериальной инфекции почек у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом, виды возбудителей и их чувствительность к антибактериальной терапии.
2. Разработать и внедрить методики нефрэктомии поликистозно-измененных почек с использованием лапароскопических технологий, и провести сравнительный анализ результатов выполнения открытых и лапароскопических операций, показать преимущества последних.
3. Проанализировать результаты трансплантации больным с аутосомно-доминантным поликистозом почек в зависимости от варианта предтрансплантационной подготовки.
4. Разработать оптимальную тактику и алгоритм хирургической подготовки к трансплантации пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек.

Научная новизна

Проведено интраоперационное микробиологическое исследование содержимого кист с макроскопическими признаками инфицирования, что позволило выполнить обоснованный анализ частоты встречаемости инфекции ПКП.

Оценены результаты применения лапароскопических технологий и возможности их использования для улучшения результатов хирургического лечения пациентов с АДПП.

Разработана и внедрена в хирургическую практику новая хирургическая методика, позволяющая уменьшить травматичность оперативного пособия.

В ходе проведенной работы выявлено и доказано значимое положительное влияние предтрансплантационной нефрэктомии на результаты трансплантации почки, определены показания к оперативному лечению поликистоза.

Впервые проведена алгоритмизация обследования, хирургического лечения и подготовки к пересадке пациентов с АДПП. Разрешены сложные вопросы, связанные с разночтениями в подходах к оценке состояния поликистозных почек и необходимости предтрансплантационной нефрэктомии.

Практическая значимость работы

В ходе выполнения исследования доказана высокая частота наличия скрытой инфекции в кистах поликистозно-измененных почек, что позволяет рассматривать их как источник хронической инфекции, требующий санации перед трансплантацией.

Проведен анализ взаимосвязи размеров поликистозно-измененных почек с частотой их инфицированности и количеством посттрансплантационных осложнений. Оценена прогностическая значимость данного параметра для принятия решения о необходимости предтрансплантационной нефрэктомии.

Результаты исследования позволяют рекомендовать использование лапароскопического доступа для нефрэктомии нативных почек у пациентов с тХПН, обусловленной АДПП.

Применение разработанной методики лапароскопии в условиях карбоксиперитонеума низкого давления позволяет выполнять оперативное лечение пациентам с высокими операционными рисками, обусловленными сопутствующей кардио-васкулярной патологией.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм хирургического лечения и подготовки к трансплантации почки, позволяющий без ухудшения качества жизни, увеличения частоты осложнений и летальности провести санацию инфекционного очага при подготовке больных с АДПП к трансплантации почки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поликистозно-измененные почки следует рассматривать как источник хронической инфекции при подготовке к трансплантации почки, так как 80,9% почек инфицировано.
2. Применение лапароскопических технологий в хирургическом лечении и при подготовке к трансплантации пациентов с АДПП позволяет значимо снизить частоту послеоперационных осложнений и летальность.
3. Среди пациентов, которым удалены ПКП, отмечается более благоприятное течение посттрансплантационного периода за счет низкой частоты инфекционных осложнений. Своевременное выполнение нефрэктомии поликистозно-измененных почек позволяет улучшить результаты трансплантации данной категории больных.
4. Поэтапная хирургическая подготовка больных с АДПП к трансплантации почки позволит значительно снизить риск возникновения инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных исследований, общей выборкой (81 пациент с АДПП, 46 доноров почечного трансплантата), использованием современных методов исследования и статистической обработки данных.

Тема диссертационного исследования одобрена локальным этическим комитетом (протокол № 8 от 17.10.2018 г.), проблемной комиссией (протокол № 4 от 04.10.2018 г.), утверждена на ученом совете Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» 25.10.2018 г.

Апробация работы состоялась 29 ноября 2018 года на заседании объединенной научной конференции сотрудников клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научных конференциях: IX Всероссийский съезд трансплантологов, 17–19 сентября 2018 года в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шу-

макова» Минздрава России, Москва; II научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа, 21–22 апреля 2016 года в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург; 18th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 24–27 сентября 2017 года, Barselona.

Внедрение результатов исследования

Основные положения и выводы диссертации внедрены в клиническую практику следующих учреждений: Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения «Городская больница № 31», Санкт-Петербург.

Материалы и методы исследования

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Диссертационное исследование основано на материале, полученном в процессе ретроспективного и проспективного анализа клинических наблюдений этапного хирургического лечения 81 пациента с тХПН на фоне АДПП.

Все включенные в исследование пациенты получали хирургическое лечение в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ГБУ «Городская больница № 31», г. Санкт-Петербург, в период с 2003-го по 2018 год.

В соответствии с целями и задачами исследования, последовательно сформированы и разделены на группы следующие выборки:

1. 21 пациент, которым проведены микробиологические исследования мочи, крови, содержимого кист почек.
2. 61 пациент, которым была выполнена нефрэктомия ПКП.
3. 46 пациентов, которым выполнена аллотрансплантация почки.

С целью решения первой задачи исследования в течение 2013–2017 гг. 21 пациенту перед выполнением нефрэктомии ПКП проводилось микробиологическое исследование крови и(или) мочи (при сохраненном диурезе). Интраоперационно в этой группе больных выполнялся посев

содержимого кист с макроскопическими признаками инфицирования. Материал для микробиологических исследований брался в стерильных условиях операционной сразу после извлечения почки из брюшной полости. Выбирались кисты с макроскопическими признаками инфицирования, затем они вскрывались, оценивался характер содержимого. Часто посев выполнялся из нескольких кист. Использовались стандартные транспортные и питательной среды. Всем больным данной выборки оценивался симптомокомплекс и проявления АДПП. Принимались во внимание следующие клинические проявления и лабораторные показатели: боли в поясничной области в течение последних 5 лет; эпизоды обострения хронического пиелонефрита в течение последних 5 лет; признаки системной воспалительной реакции (ССВР) и сепсиса в течение жизни; бактериемия и(или) бактериурия (при сохраненном диурезе). Если у пациента не было ни одного из перечисленных признаков, то течение поликистоза признавалось бессимптомным. На основании наличия симптоматики и лабораторных признаков инфицирования выделены две группы больных. Исследуемая группа I включила 7 (33,3%) пациентов с бессимптомным течением заболевания. Группу сравнения I составили 14 (76,7%) больных, у которых присутствовали симптомы инфицирования почек и мочевыводящих путей.

Для сравнения эффективности различных хирургических методик проанализированы результаты оперативного лечения 61 пациента с АДПП, которым в период с 2008-го по 2018 год была выполнена нативная нефрэктомия лапароскопическим или открытым доступом, всего 81 оперативное вмешательство.

В зависимости от доступа и техники выполнения нефрэктомии пациенты были разделены на 2 основные группы: группа сравнения II и исследуемая группа II. Группа сравнения II включала 31 пациента, которым было выполнено 35 операций открытым доступом. Среди больных данной группы сформировано две подгруппы: 15 больных – монолатеральная нефрэктомия (МНЭ), 16 пациентов – билатеральная нефрэктомия (БНЭ).

В исследуемую группу II вошли 30 пациентов, у которых для нефрэктомии использовался лапароскопический доступ (46 операции). Всем пациентам выполнена монолатеральная лапароскопическая трансперитонеальная нефрэктомия (ЛНЭ).

Следующим этапом исследования проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов трансплантации почки 46 пациентам с АДПП, выполненных с 2008-го по 2018 год. В зависимости от наличия или отсутствия нативных почек на момент выполнения трансплантации выборка была разделена на 2 группы. Исследуемую группу III составили 23 пациента, которым по различным причинам на дотрансплантационном этапе была выполнена нефрэктомия ПКП. Группа сравнения III была сформирована из 23 больных, которым выполнена трансплантация без

нативной нефрэктомии. Всем больным произведена аллотрансплантация одного почечного трансплантата от иммунологически совместимого посмертного донора на наружные подвздошные сосуды.

В ходе анализа основных характеристик исследуемых групп каждой выборки, значимых различий по возрасту, полу, срокам получения заместительной почечной терапии, размерам ПКП не выявлено.

Статистическая обработка данных

Математико-статистическая обработка данных осуществлена с помощью пакетов прикладных программ Excel, Statistica for Windows, SPSS.

Результаты исследования

Распространенность скрытой инфекции почек и мочевыводящих путей среди пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек

Для решения первой задачи исследования проведен анализ результатов обследования и микробиологических исследований исследуемой группы I и группы сравнения I.

Рост микрофлоры в посевах выявлен у 18 (85,7%) пациентов. Лишь у 1 (14,3%) больного с бессимптомным течением поликистоза и 2 (14,3%) пациентов группы сравнения I после серии посевов не было выявлено роста возбудителя. Инфицированность кист 6 (85,7%) больных исследуемой группы I установлена только после выполнения нефрэктомии, в некоторых случаях после удаления второй почки. Отдельно следует отметить, что диаметр кист с макроскопическими признаками инфицирования, как правило, не превышал 30 мм (24,1 ± 13,2 мм). Посевы из крупных кист обычно роста не давали. Средний максимальный размер удаленных почек в группах не отличался и составил в исследуемой группе I – 213 ± 82 мм, в группе сравнения I – 229 ± 67 мм, абсолютное значение максимального размера варьировало от 160 до 400 мм.

Выявляемая флора в посевах крови, мочи и содержимого кист отличалась значительным разнообразием. Наиболее частым возбудителем были различные виды стафилококков (55,5%), на втором месте по распространенности *Escherichia coli* (16,6%). Важно, что возбудители инфекции, резистентные более чем к четырем антибактериальным препаратам, были выявлены нами у 6 (19,04%) пациентов, в том числе у двух больных группы с бессимптомным течением поликистоза. В указанных случаях чувствительность была сохранена только к карбапенемам (в случаях грамотрицательных микроорганизмов) и линезолиду (в случаях грамположительных микроорганизмов).

Разработанная лапароскопическая техника для оперативного лечения аутосомно-доминантного поликистоза почек

Оперативная техника выполнения нефрэктомии разработана на основе данных мировой литературы и собственного опыта выполнения операций. Сопутствующая кардио-васкулярная патология является серьезным противопоказанием к лапароскопии в условиях напряженного карбоксиперитонеума. Повышенное давление газа в брюшной полости, необходимое для сохранения рабочего пространства по ходу выполнения нефрэктомии, связано с рядом негативных явлений (компрессия крупных венозных сосудов, ограничение подвижности диафрагмы, адсорбция углекислого газа тканями, специфические осложнения и т. д.). Особенно это актуально для пациентов с АДПП, среди которых частота сопутствующей кардиоваскулярной патологии в популяции достигает 50%.

Для решения этой проблемы нами разработана и внедрена в хирургию АДПП технология лапароскопической нефрэктомии в условиях карбоксиперитонеума низкого давления с использованием лапаролифтинга. Рабочее пространство в брюшной полости создается с помощью тракции брюшной стенки с использованием лапаролифта (рис. 1).

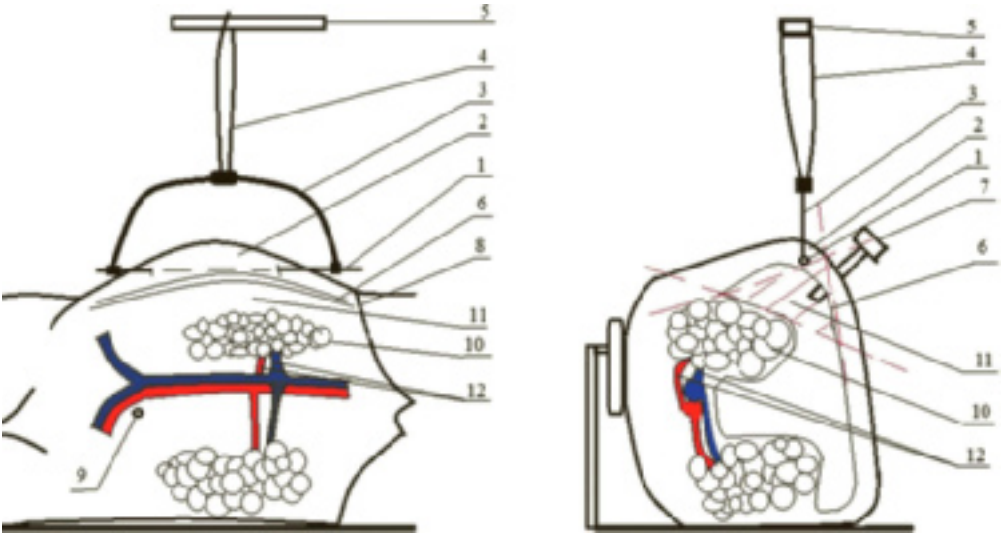


Рис. 1. **Схема расположения лапаролифта при лапароскопии в условиях карбоксиперитонеума низкого давления: 1 – спица лапаролифта; 2 – брюшная стенка; 3 – дугообразная скоба лапаролифта; 4 – нитевая тяга; 5 – колено операционной лампы; 6 – брюшина; 7 – эндопорт для установки лапароскопа; 8 – реберная дуга; 9 – пупок; 10 – поликистозно-измененная почка; 11 – рабочее пространство; 12 – почечная ножка**

Лапаролифт включает спицу, заостренную с обоих концов и проведенную через проколы с захватом кожи и подкожной клетчатки в боковой области живота в продольном направлении, концы которой прикреплены к ножкам дугообразной жесткой штанги. Жесткая штанга соединена с подвязанной в ее средней части нитевой тягой, перекинутой через горизонтальное колено операционной лампы и выполненной с возможностью регулировки ее длины. Треугольная форма рабочего пространства с наивысшей точкой в проекции лапаролифта и максимальным объемом в области почечной ножки позволяет создать достаточную визуализацию и свободу смещения инструментов. Минимальное (до 3 мм ртутного столба) нагнетание углекислого газа показано для предотвращения формирования вакуума в брюшной полости. На данный способ оформлена патентная документация в Федеральной службе интелектуальной собственности, патентам и товарным знакам (РОСПАТЕНТ), получена приоритетная справка № 2018139245 от 08.11.2018 года.

Результаты сравнительного анализа применения различных вариантов нефрэктомии поликистозно измененных почек

С целью решения второй задачи исследования проведен ретроспективный анализ 2 групп пациентов, которым выполнена нефрэктомия ПКП в период с 2012-го по 2017 год (n = 61).

В группе сравнения II (n = 31), нефрэктомия ПКП выполнялась с использованием открытых доступов. Всего 35 оперативных вмешательств. В рамках данной группы в зависимости от объема операции выделено 2 подгруппы пациентов: 16 (45,7%) больных, которым выполнена билатеральная нефрэктомия; 15 пациентов, которым выполнены 19 монолатеральных операций (54,3%).

В исследуемую группу II вошли 30 больных, которым была выполнена лапароскопическая трансабдоминальная монолатеральная нефрэктомия (ЛНЭ). Оперативное лечение больные получили в период с 2014-го по 2018 год. 5 пациентам с сопутствующей кардио-васкулярной патологией ПКП поэтапно удалены лапароскопически в условиях карбоксиперитонеума низкого давления. Значимых отличий в длительности оперативного лечения в группах выявлено не было. Лапароскопические оперативные вмешательства значимо отличались короткими сроками активизации и пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и стационаре (табл. 1). В группе пациентов прооперированных лапароскопически частота развития послеоперационных осложнений была значимо ниже и не превысила 13,02% (табл. 2).

Таким образом, можно видеть, что лапароскопический доступ открывает большие перспективы в лечении пациентов с поликистозом почек, позволяя значимо сократить частоту послеоперационных осложнений.

Таблица 1

Сводная таблица результатов оперативного лечения

Параметры	БНЭ, n = 16	МНЭ, n = 19	ЛНЭ, n = 46	p
Средняя длительность операции (мин)	145 ± 22	116 ± 18	124 ± 11	>0,05
Время пребывания в реанимации (сут)	2–3 (2,5 ± 0,76)	2–3 (2,0 ± 0,4)	1–2 (1,3 ± 0,23)	<0,05
Сроки активизации пациентов (сут)	4–5 (4,6 ± 0,56)	4–5 (4,13 ± 0,39)	2–3 (2,63 ± 0,23)	<0,05
Срок пребывания в стационаре (сут)	15–16 (15,4 ± 3,1)	12–13 (12,7 ± 1,3)	7–8 (7,7 ± 0,5)	<0,05
Хирургические осложнения	43,17% (7)	42,1% (8)	13,02% (6)	<0,05
Летальность	12,5% (2)	–	2,17% (1)	>0,05

Таблица 2

Послеоперационные осложнения

Параметр	БНЭ, n = 16	МНЭ, n = 19	ЛНЭ, n = 46	p
Частота осложнений	43,17% (7)	42,1% (8)	13,02% (6)	<0,05
Тромбоз артерио-венозной фистулы	–	5,2% (1)	2,17% (1)	>0,05
ССВР, сепсис	18,7% (3)	10,5% (2)	8,70% (4)	>0,05
Парез кишечника	31,3% (5)	–	–	<0,05
Нагноение раны	6,25% (1)	15,7% (3)	2,17% (1)	>0,05
Кровотечение с формированием гематом	12,5% (2)	10,5% (2)	4,34% (2)	>0,05
Мезентериальный тромбоз	–	–	2,17% (1)	>0,05
Эвентрация	12,5% (2)	–	–	>0,05
Летальность	12,5% (2)	–	2,17% (1)	>0,05

Сравнительный анализ результатов трансплантации почки пациентам с аутосомно-доминантным поликистозом в зависимости от варианта предтрансплантационной подготовки

Проведен анализ результатов трансплантации почки 46 больным с тХПН обусловленной АДПП, выполненных в период с 2003-го по 2018 год. Проанализированы данные двух групп реципиентов: исследуемой группы III и группы сравнения III. Значимых отличий по среднему максимальному размеру ПКП, частоте отсроченной функции трансплантата, уровню азотемии в различные сроки после трансплантации выявлено не было.

Для оценки выживаемости трансплантатов и пациентов в группах были построены кривые кумулятивной доли выживаемости Каплана–Майера. Выживаемость трансплантатов в течение первого года – 100% в обеих группах. 2- и 3-летние результаты также значимо не отличались. Однако с четвертого года после трансплантации появились различия. В группе сравнения III через 5 лет функция утрачена в 20,2% случаев. Четырех и пятилетняя выживаемость трансплантатов в исследуемой группе III составила 100 и 87,5% соответственно (рис. 2). Отдельно следует отметить, что в группе сравнения через 10 лет функцию сохранили лишь 46,3% трансплантатов.

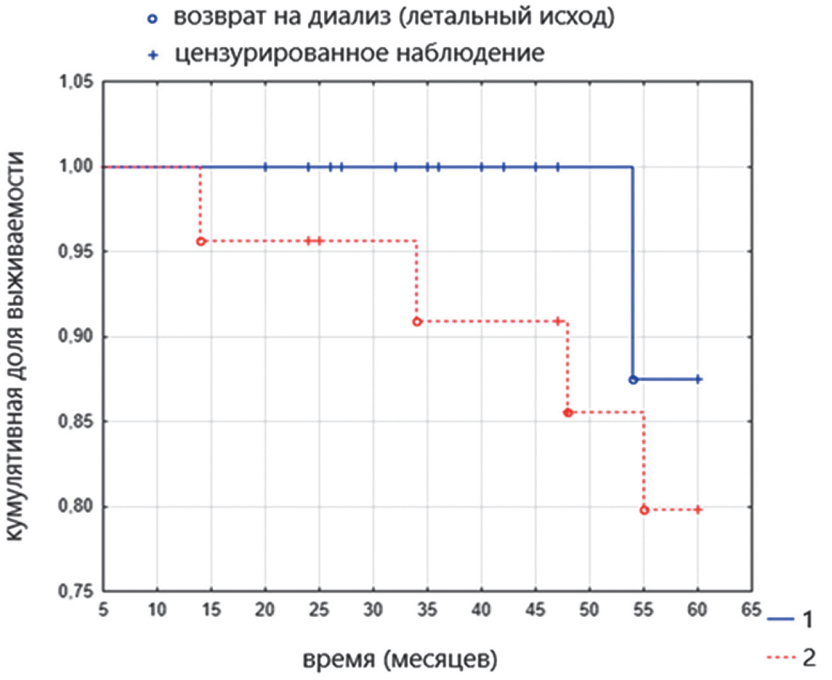


Рис. 2. **Кумулятивная доля выживаемости трансплантатов, 5-летние результаты: 1 – исследуемая группа III, 2 – группа сравнения III, p = 0,295**

Подобная ситуация сложилась так же при оценке выживаемости пациентов. Летальности в исследуемой группе в течение 5 лет наблюдения не было. В группе сравнения имели место 3 летальных исхода, 5- и 10-летняя кумулятивные доли выживших составили 87,8 и 73,3% соответственно.

Значимые отличия выявлены при анализе наличия признаков инфекции почек и мочевыводящих путей. Частота эпизодов лейкоцитурии (более 20 в поле зрения), бактериурии и(или) гематурии (более 20 в поле зрения) составила в исследуемой группе III 0,24 ± 0,3 случаев в год, в группе

сравнения III – 1,49 ± 0,54 ($p < 0,05$). Убедительно диагностировать, поликистозная почка или трансплантат являются источником инфицирования, как правило, не удавалось при отсутствии явных клинических признаков (например болевого синдрома).

Нефрэктомия ПКП в связи с инфицированием кист и(или) выраженным болевым синдромом в различные сроки после трансплантации (от 1 месяца до 6 лет) потребовалась 5 (21,7%) пациентам. Таким образом, согласно нашим данным 28 (61%) больным с АДПП, которым была выполнена трансплантация почки, в течение жизни потребовалось удалить нативные почки по тем или иным причинам.

Результаты оценки прогностической значимости размеров поликистозно-измененных почек при принятии решения о предтрансплантационной нефрэктомии

С целью изучения прогностической значимости размеров ПКП во всех исследуемых группах оценивался максимальный размер почки (МРП), измеренный при СКТ или УЗИ.

Методом корреляционного анализа не удалось выявить убедительной взаимосвязи между размерами ПКП и наличием инфекции (исследуемая группа I и группа сравнения I). Коэффициент корреляции составил 0,322, однако следует отметить слишком малое число наблюдений, в которых не было роста микрофлоры. Взаимосвязи между размерами почек и симптомокомплексом инфицирования почек (исследуемая группа I и группа сравнения I) также не выявлено. Коэффициент корреляции для этой пары составил 0,006. Кроме того, важно отметить, что в проанализированных группах ($n = 21$) лишь у 4 (19%) больных МРП ≤170 мм. Анализ корреляции между МРП и частотой эпизодов лейкоцитурии, бактериурии и гематурии в группе пациентов, которым ПКП на момент трансплантации были сохранены (исследуемая группа III), не было выявлено статистической зависимости. Коэфициент корреляции составил 0,065.

Задача оценки прогностической значимости размеров ПКП при принятии решения о выполнении нативной нефрэктомии решена с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). В качестве предиктора результата использован МРП, а отклика – необходимость удаления ПКП в связи с осложнениями или при подготовке в лист ожидания трансплантации. ROC-кривые построены для всей популяции вошедших в исследование больных с АДПП ($n = 81$) и для пациентов, которым выполнена трансплантация почки с периодом наблюдения более 5 лет ($n = 31$). ROC-кривые построены с помощью компьютерного пакета SPSS, вычислены координаты оптимальных точек отсечения. Результаты математического анализа данных представлены на рис. 3.

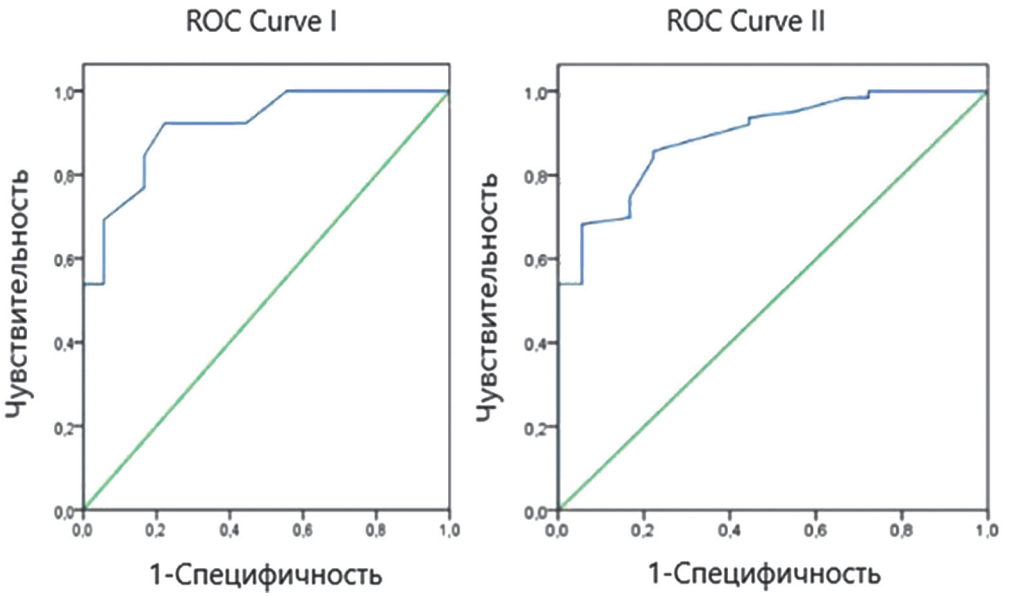


Рис. 3. **ROC-кривые прогнозирования необходимости нефрэктомии ПКП по максимальному размеру почек. ROC Curve I – для всей популяции вошедших в исследование больных с АДПП (n = 81), оптимальная точка отсечения 175 мм (n = 31, p = 0,05, площадь под кривой 0,917, чувствительность 92,3%, специфичность 77,8%). ROC Curve II – для пациентов, которым выполнена трансплантация почки с периодом наблюдения более 5 лет (n = 31), оптимальная точка отсечения 170,5 мм (n = 81, p > 0,038, площадь под кривой 0,893, чувствительность 85,7%, специфичность 77,8%)**

МРП является хорошим предиктором необходимости выполнения нативной нефрэктомии больным с АДПП (площадь под кривой 0,917 и 0,893). При этом оптимальные точки отсечения 175 и 170 мм (чувствительность 92,3 и 85,7%, специфичность 77,8%). Исходя из вышеизложенного, значение МРП 170 мм было выбрано в качестве порогового для определения показаний к удалению нативных почек в случаях бессимптомного течения АДПП.

Необходимо также отметить, что при наличии болевого синдрома или признаков инфекции почек и мочевыводящих путей размер ПКП значения не имеет, показана лапароскопическая нефрэктомия.

Разработанный алгоритм и оптимизация тактики хирургического лечения и подготовки к трансплантации почки пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек

При проведении анализа результатов трансплантации и этапного хирургического лечения пациентов с АДПП был разработан оригинальный алгоритм обследования и хирургической подготовки больных к трансплантации почки (рис. 4).

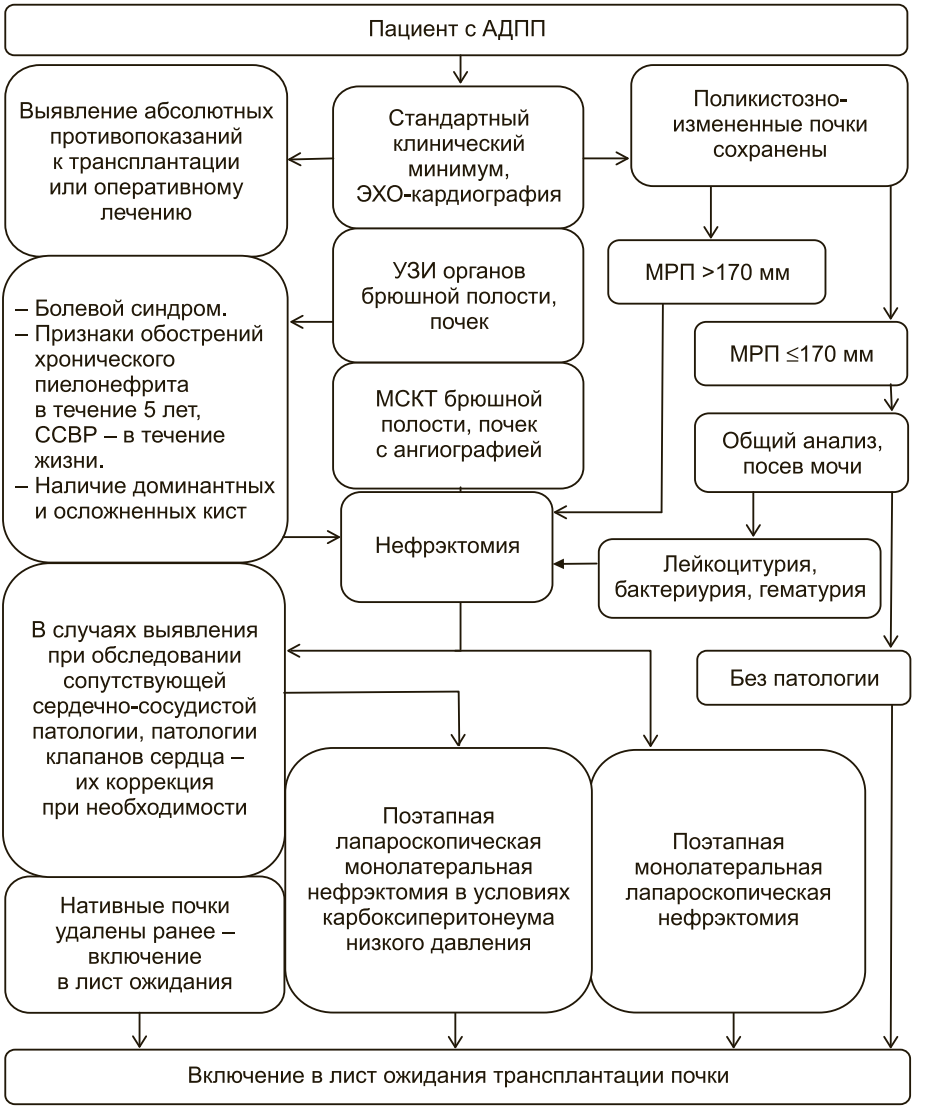


Рис. 4. **Алгоритм включения в лист ожидания трансплантации почки пациента с АДПП**

Помимо обязательного клинического минимума, обследование пациента с АДПП в лист ожидания трансплантации почки включало:

1. Анамнестическую оценку наличия болевого синдрома, гематурии, симптомов пиелонефрита в течение последних 5 лет, ССВР или сепсиса в течение жизни.
2. Оценка лабораторных признаков воспалительных реакций и инфицированности почек.
3. УЗИ брюшной полости и почек.
4. СКТ с контрастной ангиографией.
5. ЭХО-кардиография, комплексное кардиологическое обследование и решение выявленных кардио-васкулярных проблем.

Решение вопроса о включении в лист ожидания трансплантации почки основывалось на комплексной оценке результатов обследования.

Оптимальной хирургической тактикой подготовки к трансплантации почки пациентов с АДПП является своевременное выполнение предтрансплантационной нефрэктомии. В случаях бессимптомного течения поликистоза, отсутствия осложненных кист и лейкоцитурии, бактериурии ПКП могут быть сохранены до трансплантации, если их МРП менее 170 мм. При наличии болевого синдрома, признаков инфицирования почек и мочевыводящих путей показано выполнение нефрэктомии вне зависимости от размеров ПКП. Нефрэктомия выполняется лапароскопически, В случаях выявления сопутствующей кардио-васкулярной патологии – в условиях карбоксиперитонеума низкого давления.

В ходе исследования по разработанному алгоритму было подготовлено, включено в лист ожидания 35 пациентов. Аллотрансплантация почки выполнена 15 (65,2%) больным. Лапароскопически в условия карбоксиперитонеума низкого давления прооперированы 5 пациентов с сопутствующей кардио-васкулярной патологией.

Таким образом, применение предложенного алгоритма позволяет подготовить пациента с АДПП к трансплантации почки безопасно и без ухудшения качества жизни. Учитывая необходимость пребывания в ренопривном состоянии этой группе больных должен быть отдан приоритет при выборе реципиента почечного трансплантата.

Выводы

1. Инфицировано 80,9% поликистозно-измененных почек, в том числе при бессимптомном течении заболевания. В большинстве случаев инфицированы кисты диаметром до 30 мм, недоступные визуализации до операции. Поликистозно-измененные почки следует рассматривать как очаг хронической инфекции, требующий санации на этапе подготовки к трансплантации почки.

2. Лапароскопический доступ в хирургии поликистоза почек позволяет снизить частоту осложнений после нативной нефрэктомии до 13,02% и летальность до 2,17%. Более благоприятное течение послеоперационного периода проявляется менее выраженным болевым синдромом, ранней активизацией, сокращением сроков пребывания в реанимационном отделении и стационаре.
3. Среди пациентов, которым выполнена нативная предтрансплантационная нефрэктомия достоверно ниже частота эпизодов инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде, а 5-летние показатели выживаемости трансплантатов и реципиентов отличаются от показателей контрольной группы (85,9 и 79,8%, 100 и 87,8% соответственно).
4. Применение предложенного алгоритма хирургической предтрансплантационной подготовки пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек позволило снизить частоту инфекционных осложнений, улучшить результаты и минимизировать риск выполнения трансплантации почки данной категории больных.

Практические рекомендации

1. Поликистозно измененные почки следует рассматривать при подготовке к трансплантации как источник скрытой инфекции.
2. При наличии болевого синдрома, симптомов инфицирования поликистозно измененных почек (в том числе анамнестически), а также бактериурии, лейкоцитурии, гематурии показано выполнение предтрансплантационной нефрэктомии вне зависимости от размеров почки.
3. Предтрансплантационная нефрэктомия может не выполняться при бессимптомном течении заболевания, отсутствии лабораторных признаков инфекции почек, в случаях, когда максимальный размер поликистозно измененных почек не превышает 170 мм.
4. Рекомендовано рутинное применение лапароскопического доступа в хирургическом лечении и подготовке к трансплантации пациентов с поликистозом почек.
5. Предтрансплантационная нативная нефрэктомия выполняется поэтапно по одной почке лапароскопическим доступом, предпочтительно в период отсутствия активного инфекционного процесса.
6. В случаях выявления у пациента сопутствующей кардио-васкулярной патологии, являющейся противопоказанием к лапароскопии, возможно выполнение операции в условиях карбоксиперитонеума низкого давления с использованием лапаролифта.
7. С целью минимизации риска кровотечения и интраоперационной гиперкалиемии рекомендовано проведение гемодиализа за 14–

18 часов до операции, а в послеоперационном периоде – короткие (по 2 часа) процедуры в первые и вторые сутки после операции с ограничением введения гепарина до 1250 Ед на процедуру.

8. Пациентам с АДПП, учитывая необходимость пребывания в ренопривном состоянии, должен быть предусмотрен приоритет при выборе реципиента почечного трансплантата.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Ульянкина, И.В. Обобщение первого в Российской Федерации опыта систематического назначения эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями / И.В. Ульянкина, А.Е. Скворцов, А.Н. Ананьев, А.А. Кутенков, Д.О. Кузьмин, **В.С. Дайнеко**, Д.В. Гоголев, О.Н. Резник // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 77–86.
2. Резник О.Н. Лапароскопическая нефрэктомия у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек / О.Н. Резник, А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, **В.С. Дайнеко**, А.Е. Скворцов, А.А. Кутенков, Д.О. Кузьмин // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2016. – Т. 18. – № 3. – С. 50–56.
3. Резник, О.Н. Применение лапароскопической нефрэктомии для лечения пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек / О.Н. Резник, А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, **В.С. Дайнеко**, А.Е. Скворцов, М.Ю. Шиганов, Д.О. Кузьмин, А.А. Кутенков // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 4. – С. 14–21
4. Ананьев, А.Н. Возможности выполнения лапароскопической трансабдоминальной монолатеральной нефрэктомии у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек / А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, **В.С. Дайнеко**, О.Н. Резник // //Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – Спецвыпуск. С. 29–30.
5. Резник, О.Н. Иллюстративный случай ведения пациента в листе ожидания по программе «OLD-TO-OLD» / О.Н. Резник, А.Н. Ананьев, А.А. Кутенков, Д.О. Кузьмин, **В.С. Дайнеко**, А.Е. Скворцов, И.В. Ульянкина, Д.О. Гоголев, Е.С. Невирович, А.А. Диже, М.Ю. Шиганов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № S. – С. 23.
6. Ананьев, А.Н. Место лапароскопической трансабдоминальной монолатеральной нефрэктомии при ведении листа ожидания пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек. / А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, **В.С. Дайнеко**, О.Н. Резник // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № S. – С. 144–145.
7. Багненко С.Ф., Резник О.Н., Невирович Е.С., Ананьев А.Н., Дайнеко В.С., Скворцов А.Е., Кутенков А.А., Кузьмин Д.О. Инфекция мочевыводящих путей у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек в листе ожидания трансплантации почки / С.Ф. Багненко, О.Н. Резник, Е.С. Невирович, А.Н. Ананьев, **В.С. Дайнеко**, А.Е. Скворцов, А.А. Кутенков, Д.О. Кузь-

мин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № S. – С. 165.

8. **Дайнеко В.С.** Структура и частота встречаемости инфекции в кистах у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом по чек в листе ожидания трансплантации почки / В.С. Дайнеко, А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, Н.Р. Насер, В.А. Мануковский, О.Н. Резник // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 20–25.
9. **Дайнеко, В.С.** Результаты трансплантации почки пациентам с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек / **В.С. Дайнеко**, А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, А.Е. Скворцов, Д.О. Кузьмин, А.А. Кутенков, О.Н. Резник // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № S. – С. 118.

Список сокращений

АДПП – аутосомно-доминантный поликистоз почек
БНЭ – билатеральная нефрэктомия
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИМВП – инфекция почек и мочевыводящих путей
ЛНЭ – лапароскопическая монолатеральная нефрэктомия
МНЭ – монолатеральная нефрэктомия
ПКП – поликистозно измененная почка
СКТ – спиральная компьютерная томография
тХПН – терминальная почечная недостаточность
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПИРОНОЛАКТОНА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Кван В.С., 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 наиболее частой причиной смерти населения развитых стран остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) различной этиологии. Трансплантация сердца служит эффективным методом радикального лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, который позволяет на продолжительное время улучшить показатели качества жизни пациентов, восстановить трудоспособность, добиться эффективной физической и социальной реабилитации и улучшить отдаленный прогноз [J. Stehlik et al., 2018]. Одной из нерешенных проблем является субклиническая хроническая сердечная недостаточность у реципиентов сердца, возникающая в результате фиброза миокарда, в патогенезе которого участвует ряд факторов: артериальная гипертензия (АГ), болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), острое отторжение сердечного трансплантата, денервация донорского сердца и сопутствующие заболевания. Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), в частности, спиронолактон, эффективно улучшают прогноз у больных сердечной недостаточностью (СН).

Одним из основных факторов развития сердечной недостаточности у реципиентов сердца является денервация донорского органа, обусловленная пересечением симпатических и парасимпатических нервных волокон при его изъятии. Отсутствие вегетативных влияний и независимость от центральных механизмов регуляции проявляется тахикардией в покое, отсроченной реакцией на физическую нагрузку, отсутствием болевого синдрома при ишемии миокарда и зависимостью сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) от преднагрузки (объема притекающей крови) [E. Braunwald, 1974].

Считается, что задержка жидкости в организме реципиентов сердца связана с действием иммуносупрессивных препаратов (ингибиторов

кальциневрина) и с отсутствием иннервации внутрисердечных барорецепторов, что приводит к нарушению рефлексов, подавляющих активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет центральную роль в формировании хронической сердечной недостаточности [А.О. Шевченко, 2017].

Ангиотензин-II (АТ-II) приводит к спазму почечных артериол, развитию ишемии почек, задержке натрия и воды, что сопровождается повышением преднагрузки и увеличением потребности миокарда в кислороде. Перегрузка сердца объемом приводит к снижению сократимости, фракции выброса (ФВ) и минутного объема кровообращения. Ангиотензин-II стимулирует реакции клеточной пролиферации, вызывая гипертрофию кардиомиоцитов и гиперплазию фибробластов, что ведет к развитию фиброза сердца, дилатации его полостей и истончению стенок [R.J. Cody et al., 1997; V.J. Dzau et al., 1993; W.C. Grinstead et al., 1992]. Альдостерон также оказывает ряд негативных эффектов: он играет важную роль в активации фибробластов и ремоделировании сердца и сосудов, чему способствует развитие периваскулярного и интерстициального фиброза миокарда. Фиброз миокарда приводит к развитию диастолической дисфункции левого желудочка с исходом в хроническую сердечную недостаточность. Повышенное выведение калия сопровождается увеличением риска желудочковых нарушений ритма сердца [С.Н. Терещенко и соавт., 2016].

В мировой практике были проведены исследования по применению антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) при сердечной недостаточности, в результате которых было доказано благоприятное действие спиронолактона на улучшение прогноза выживаемости пациентов. Однако эффективность спиронолактона у реципиентов трансплантированного сердца практически не изучена.

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность применения антагониста минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) и изучить связь приема спиронолактона с выживаемостью без нежелательных событий у реципиентов сердца.

Задачи исследования

1. Оценить безопасность применения антагониста минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца.

2. Провести анализ динамики клинических и лабораторных показателей у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями, принимавших спиронолактон.
3. Оценить влияние спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сут на анатомо-функциональные параметры трансплантированного сердца и частоту развития острого отторжения трансплантата.
4. Оценить влияние антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) на отдаленный прогноз реципиентов сердца.
5. Выявить прогностически значимые факторы, влияющие на риск нежелательных событий у реципиентов сердца, принимающих и не принимающих спиронолактон.

Научная новизна

Впервые на основании проспективного исследования большой группы пациентов, которым в период с января 2013-го по апрель 2017 г. была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), получены результаты по изучению эффективности и безопасности применения антагониста минералкортикоидных рецепторов.

Показано влияние спиронолактона на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирование сердечной недостаточности, вследствие его блокирующего действия на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Впервые на основании анализа эффективности и безопасности применения антагониста минералкортикоидных рецепторов в невысоких дозах (12,5–25 мг/сут), доказано, что применение спиронолактона не влияет на концентрацию такролимуса в крови и не ухудшает функцию почек у реципиентов сердца. Установлено, что при наличии сопутствующих заболеваний, применение спиронолактона не усугубляет их течение.

Впервые доказано, что применение спиронолактона в качестве антифибротического средства в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца достоверно снижает риск развития нежелательных событий и улучшает выживаемость в отдаленном периоде после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Применение спиронолактона приводит к снижению частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий, что позволяет рекомендовать

данный препарат в качестве обязательного компонента комбинированной терапии у реципиентов сердца.

Практическое значение имеют результаты сравнительного анализа, которые доказали, что применение спиронолактона является безопасным и эффективным у реципиентов сердца.

Результаты исследования позволяют улучшить отдаленный прогноз у реципиентов сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение антагониста минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) у реципиентов сердца в комбинации с иммуносупрессивной терапией не вызывает побочных эффектов, изменений лабораторных параметров и не оказывает влияния на уровень концентрации такролимуса в крови. Спиронолактон не усугубляет течение сахарного диабета, артериальной гипертензии и почечной недостаточности у реципиентов сердца.
2. Применение спиронолактона в комбинации с комплексной терапией после трансплантации сердца связано с улучшением выживаемости без нежелательных событий и снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
3. Подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне приема спиронолактона приводит к снижению риска развития нежелательных событий у реципиентов сердца.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (358 пациентов, обследованных до и после трансплантации сердца), использованием современных клинических, лабораторных, статистических методов исследования и анализа. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Изучение биологических аспектов взаимодействия трансплантата и реципиента и разработка путей пролонгирования функции трансплантата в организме реципиента» (2012–2014 гг.), «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015–2017 гг.).

Апробация работы состоялась 18 июля 2019 года на заседании объединенной научной конференции научных и клинических отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Конгрессе Европейского общества кардиологов совместно с Всемирным конгрессом кардиологов (Париж, Франция, 31 августа – 4 сентября 2019 г.), 19-м Конгрессе Европейского трансплантационного общества (Дания, Копенгаген, 15–18 сентября 2019 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург 24–26 сентября 2019 г.), Четвертом Российской национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва 7–9 октября 2019 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 1-м кардиологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург); в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В настоящее исследование были включены 358 реципиентов сердца с хронической сердечной недостаточностью III–IV ФК (NYHA), которым в период с января 2013-го по апрель 2016 г. была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца и пережившие 14 дней после операции.

Обследование и лечение пациентов до трансплантации сердца и после операции проводилось в кардиологическом отделении и кардиохирургическом отделении № 3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Все пациенты после трансплантации сердца получали комбинированную иммуносупрессивную терапию по стандартной схеме, в том числе включающую ингибиторы кальциневрина, цитостатики и глюкокортикостероиды в подобранных дозах.

Всем реципиентам сердца проводилось плановое обследование, включающее физикальный осмотр, исследование лабораторных показателей (биохимический анализ крови, развернутая коагулограмма с агрегацией тромбоцитов, уровень концентрации такролимуса в крови, определение газового состава, электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния крови, гликемический профиль, исследование гормонов щитовидной железы, вирусологическое исследование, определение группы крови и резус-фактора, анализ крови на сифилис, гепатиты B и C, общий анализ мочи); инструментальные методы исследования (электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография и эндомиокардиальная биопсия).

При эхокардиографическом исследовании проводилась оценка сократительной способности миокарда, диастолической функции, измерялись объемные характеристики камер сердца, толщины стенок левого и правого желудочков, размеры магистральных сосудов, оценивалась работа клапанного аппарата.

Для своевременной верификации отторжения сердечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде проводилась эндомиокардиальная биопсия на 5–7 сутки и на 17–20 сутки после трансплантации сердца. В дальнейшем контроль эндомиокардиальной биопсии проводился в плановом порядке или при наличии показаний.

Мультипроекционная коронароангиография проводилась ежегодно, а также при наличии показаний. При выявлении гемодинамически значимого стенотического поражения коронарного русла, при наличии показаний выполнялась ангиопластика пораженных артерий.

Материалы, полученные при проведении исследования, были сведены в электронную базу. Полученные данные обработаны на компьютере с применением программного обеспечения Microsoft Office Excel с ис-

пользованием прикладных программ для выполнения научно-технических расчетов. Для определения нормальности выборки использовался критерий Шапиро–Уилка. С помощью метода регрессионного анализа Каплана–Майра оценивалась выживаемость без нежелательных событий. Сравнение выживаемости без нежелательных событий вычисляли по логранговому критерию (log-rank). Регрессионный анализ по Коксу использовался для определения относительного риска нежелательных событий. Полученные результаты для параметрических данных отражены верхней и нижней границами 95% доверительного интервала (95% ДИ), средним арифметическим (M) и стандартным отклонением (SD), для непараметрических данных в виде медианы отклонения и квартильного размаха. Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики: для сравнения зависимых выборок применяли парный критерий Вилкоксона, при сравнении независимых переменных использовали U-критерий Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса. Чтобы оценить связи количественных и качественных порядковых признаков определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При использовании всех критериев и тестов критический уровень значимости был равен 5%.

Результаты исследования

В период с января 2013-го по апрель 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России было выполнено 478 операций трансплантации сердца. В исследование последовательно включались все реципиенты, соответствующие критериям отбора, которым была выполнена трансплантация сердца в указанный период времени. Критерии включения: пациенты, пережившие 14 дней после ортотопической трансплантации сердца, отсутствие тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2 или уровень креатинина в крови >220 мкмоль/л), гиперкалиемии (>5 ммоль/л) или иных противопоказаний к приему спиронолактона. Из общего числа пациентов, критериям включения в исследование отвечали 358 реципиентов сердца (средний возраст 45,8 ± 13,01 лет), среди которых было 56 (15,7%) лиц женского и 302 (84,3%) мужского пола. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Сравнительный анализ клинических и лабораторных данных реципиентов сердца, включенных в группу сравнения и группу получающих спиронолактон

Препарат спиронолактон назначался реципиентам сердца в дозе 12,5–25 мг в сутки. Проспективное когортное исследование было основано на наблюдении двух групп: основная, далее обозначаемая как груп-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры		Число пациентов, n	%
Пол	Мужчины	302	84,4
	Женщины	56	15,6
Возраст, лет		от 11 до 67 (45,8 ± 13,01)	
Диагноз	ДКМП	205	57,2
	ИКМП	129	36,0
	ГКМП	10	2,8
	РКМП	7	2,0
	Отторжение трансплантата	7	2,0
Артериальная гипертензия		109	30,4
Сахарный диабет		48	13,4
Электрокардиостимулятор		46	12,8
Почечная недостаточность		106	29,6

па АМКР (антагонистов минералкортикоидных рецепторов), включающая 72 (20,1%) пациента, и группа сравнения, включающая 286 (79,8%) пациентов.

Из исследования были исключены пациенты с выраженной почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), гиперкалиемией (калий >5 ммоль/л) и индивидуальной непереносимостью препарата, а также пациенты, прожившие меньше 14 дней после операции. Таким образом, 358 пациентов удовлетворяли критериям включения в исследование. Сравнительная характеристика обеих групп представлена в табл. 2.

Учитывая существующие риски возникновения почечной недостаточности и гиперкалиемии при приеме спиронолактона, в исследовании проводился тщательный мониторинг лабораторных показателей, в том числе контроль уровней азотистых оснований, калия и такролимуса в крови. Также проводился ряд инструментальных исследований для оценки функции трансплантата сердца, таких как измерение параметров сердца на УЗ-аппарате, выполнение эндомиокардиальной биопсии, мониторинг сердечного ритма. В табл. 3 представлены результаты сравнительного анализа результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также исследований эндомиокардиальных биоптатов в группе реципиентов, получающих АМКР и группе сравнения.

Сравнительный анализ лабораторных данных у реципиентов сформированных групп показал, что средние уровни такролимуса и калия в крови достоверно не различались. Показатели среднего уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации оказались ниже в группе спироно-

Таблица 2

Сравнительная характеристика реципиентов сердца группы АМКР и группы сравнения

Показатель	Группа АМКР	Группа сравнения	p
Число пациентов, n	72	286	–
Возраст, лет (ср. зн. ± ст. откл.) диапазон вариаций	45,6 ± 12,8 От 11 до 66	45,9 ± 13,1 От 12 до 67	0,763
Пол, мужской / женский	60 (83,3%) / 12 (16,7%)	242 (84,6%) / 44 (15,4%)	0,633
ДКМП / ИКМП	42 (58,3) / 25 (34,7%)	163 (57%) / 104 (36,3%)	0,461 / 0,853
Сахарный диабет после ТС	22 (30,5%)	25 (8,7%)	0,10
Артериальная гипертензия	26 (36%)	81 (28,3%)	0,176
Почечная недостаточность до ТС / после ТС	23 (32%) / 31 (43%)	76 (26,5%) / 80 (28%)	0,972
UNOS 1A	20 (27,7%)	77 (27%)	0,06
Возраст донора, лет (ср. зн. ± ст. откл.)	41,2 ± 11,7	41,5 ± 10,9	0,893
Время ишемии трансплантата (ср. зн. ± ст. откл.)	172,4 ± 58,4	167,8 ± 63,0	0,758
ЭКМО <7 суток после ТС	21 (29%)	84 (30%)	0,86
ЭКС после ТС	19 (26,3%)	54 (19%)	0,97
Гипергидратация	14 (19,4%)	71 (25%)	0,65

лактона как при выписке, так и через год наблюдения, однако анализ не выявил достоверных различий между группами.

Частота встречаемости аритмий в группе пациентов, принимавших спиронолактон, выше, чем в группе сравнения. Для лечения нарушений ритма сердца пациентам назначались антиаритмические препараты, по показаниям проводилась электроимпульсная терапия, антикоагулянтная терапия, хирургическое лечение сложных нарушений ритма сердца.

Для оценки функции трансплантата сердца также использовались параметры ЭхоКГ. Средние показатели конечно-диастолического объема через 30 дней после трансплантации сердца между группами имели статистически значимые различия, у пациентов, принимавших спиронолактон, значения КДО было меньше, чем у пациентов группы сравнения (91,2 ± 20,8 мл против 97,4 ± 22,5 мл, p = 0,023), однако данные через год достоверно не различались. Фракция выброса левого желудочка не имела достоверных различий при сравнении между пациентами обеих групп.

По результатам эндомиокардиальных биопсий острое клеточное отторжение различной степени встречалось в 55% случаев у пациентов,

Таблица 3

Сравнительный анализ лабораторных и инструментальных исследований группы АМКР и группы сравнения

Показатель	Группа АМКР	Группа сравнения	p
Уровень такролимуса (нг/мл) через 30 дней после ТС / через 1 год после ТС (ср. зн. ± ст. откл.)	9,7 ± 2,6 / 7,6 ± 2	10,5 ± 2,8 / 8,6 ± 2,5	0,168 / 0,107
Уровень калия (ммоль/л) через 30 дней после ТС / через 1 год после ТС (ср. зн. ± ст. откл.)	3,9 ± 0,3 / 3,8 ± 0,3	3,9 ± 0,3 / 3,8 ± 0,4	0,574 / 0,371
Уровень креатинина через 30 дней после ТС, мкмоль/л	109,1 ± 47,6	95,0 ± 36,6	0,06
Уровень креатинина через 1 год после ТС, мкмоль/л	102,5 ± 26,0	98,3 ± 26,5	0,332
СКФ через 30 дней после ТС, мл/мин/1,73 м^2	77,6 ± 30,1	86,0 ± 32,6	0,095
СКФ через 1 год после ТС, мл/мин/1,73 м^2	77,4 ± 24,4	80,3 ± 25,6	0,511
Аритмия, n	13 (18%)	19 (6,6%)	0,092
КДО ЛЖ через 30 дней после ТС, мл	91,2 ± 20,8	97,4 ± 22,5	0,023
КДО ЛЖ через 1 год после ТС, мл	92,4 ± 23,4	98,5 ± 20,1	0,06
ФВ ЛЖ через 30 дней после ТС, %	67,0 ± 6,25	68,4 ± 5,9	0,217
ФВ ЛЖ через 1 год после ТС, %	66,5 ± 7,4	68,1 ± 6,3	0,087
Острое клеточное отторжение, n	40 (55%)	183 (64%)	0,089
Гуморальное отторжение, n	9 (12,5%)	18 (6,2%)	0,467

принимающих спиронолактон, а в группе сравнения – в 64% случаев. При выявлении отторжения трансплантата пациентам проводились коррекция базисной иммуносупрессивной терапии, трехдневный курс внутривенной инфузии метилпреднизолона (1000 мг/сут) под контролем лабораторных анализов и гликемического профиля. Для оценки эффективности лечения выполнялась повторная эндомиокардиальная биопсия через 5–8 дней после окончания курса терапии. Антителоопосредованное отторжение было выявлено у 12,5% пациентов из основной группы и 6,2% из группы сравнения. Для лечения антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца пациентам назначалась внутривенная инфузия иммуноглобулина человеческого, проводились сеансы плазмафереза; по показаниям лечение продолжалось моноклональными антителами (ритуксимаб). Доза препарата рассчитывалась по площади поверхности тела. На фоне проводимой терапии отмечалось значительное улучшение состояния пациентов, что подтверждалось отсутствием признаков отторжения трансплантата сердца по данным контрольных эндомиокардиальных биопсий. На рис. 1 и 2 представлены данные о частоте выявления

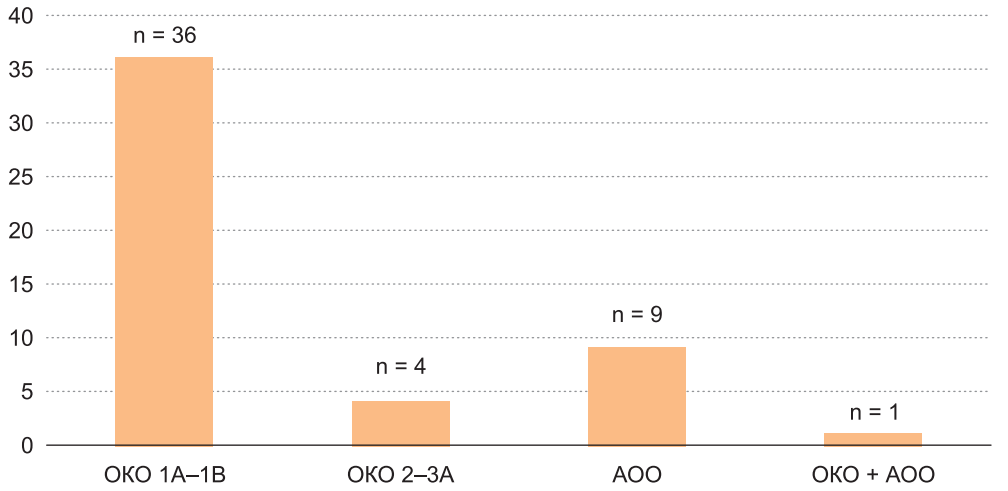


Рис. 1. **Результаты выполненных эндомиокардиальных биопсий за период наблюдения в группе реципиентов, принимающих спиронолактон**

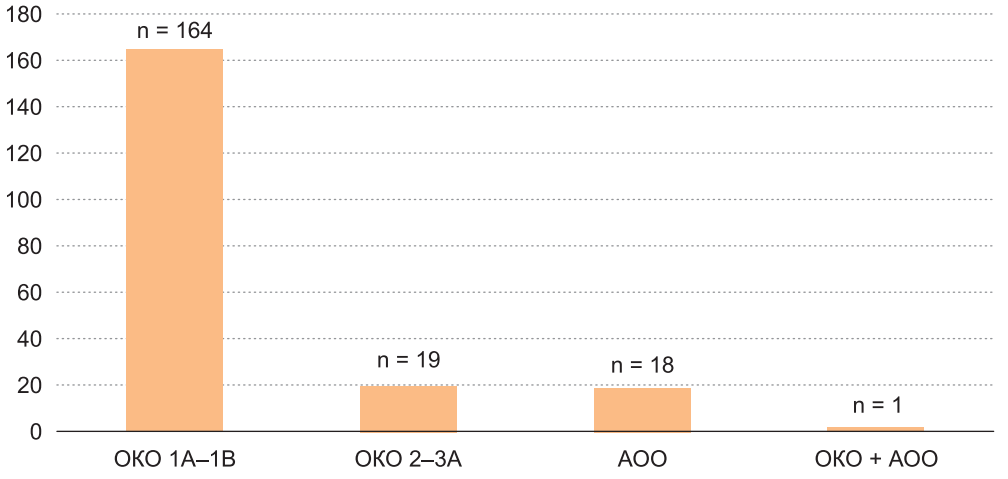


Рис. 2. **Результаты выполненных эндомиокардиальных биопсий за период наблюдения в группе сравнения**

острого клеточного и гуморального отторжения трансплантата сердца у реципиентов, включенных в группу принимавших спиронолактон, и у реципиентов группы сравнения. На рисунках видно, что в сравниваемых группах частота развития острого отторжения трансплантата была сопоставима.

Пациенты после трансплантации сердца пожизненно принимают комбинированную иммуносупрессивную терапию. Препараты, относящие-

ся к иммуносупрессантам, обладают достаточно узким терапевтическим спектром и имеют ряд побочных действий. Большинство пациентов нуждаются в назначении дополнительных лекарственных средств, действие которых, в комбинации с иммуносупресивными препаратами, способно влиять на метаболизм и биодоступность последних, в связи с чем важной задачей исследования стало изучение безопасности применения спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сут.

Безопасность применения спиронолактона оценивалась на основании жалоб пациентов, физикального осмотра и результатов лабораторных анализов (биохимический анализ крови, концентрация такролимуса в плазме крови, электролитный баланс).

Проводились сравнения результатов, полученных через 30 суток и через один год после трансплантации сердца. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Сравнительная характеристика результатов лабораторных исследований группы реципиентов, принимающих спиронолактон, через 30 суток и 1 год после трансплантации сердца

Показатель	30 суток после ТС	Спустя 1 год после ТС	p
Концентрация такролимуса в крови (ср. зн. ± ст. откл.), нг/мл	9,7 ± 2,6	7,6 ± 2	**0,00003**
Уровень калия в крови (ср. зн. ± ст. откл.), ммоль/л	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,3	0,06
Уровень креатинина (ср. зн. ± ст. откл.), мкмоль/л	109,1 ± 47,6	102,5 ± 26,0	0,648
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	77,6 ± 30,1	77,4 ± 24,4	0,891

Сравнительный анализ показал, что у пациентов, принимавших спиронолактон в невысоких дозах (12,5–25 мг/сут), средние уровни калия и креатинина, а также СКФ не различались через 30 дней и год после трансплантации сердца.

Уровень такролимуса у этих пациентов через 1 год был достоверно ниже, чем через 1 месяц после трансплантации сердца (7,6 ± 2 и 9,7 ± 2,6 нг/мл соответственно, p = 0,00003), что обусловлено снижением дозы ингибитора кальциневрина в течение года после трансплантации сердца, согласно клиническим рекомендациям.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что назначение спиронолактона в невысоких дозах не приводит к ухудшению функции почек и безопасно в комбинации с такролимусом.

Анализ динамики клинических и лабораторных показателей у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями, принимающих спиронолактон

В исследуемой группе реципиентов, принимающих спиронолактон, у 26 (36%) из них отмечалось наличие артериальной гипертензии. Сахарный диабет был диагностирован у 22 (30,5%) пациентов, у 6 из которых сахарный диабет наблюдался до трансплантации, а у 16 пациентов развился посттрансплантационный сахарный диабет. У 31 пациента отмечались признаки почечной недостаточности, из них 16 пациентов страдали данной патологией до трансплантации сердца.

В табл. 5 представлена сравнительная характеристика лабораторных показателей и индекса массы тела у пациентов с наличием сахарного диабета на фоне приема спиронолактона в дозах 12,5–25 мг/сут через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца.

Таблица 5

Динамика биохимических показателей и индекса массы тела у реципиентов с сахарным диабетом, принимающих спиронолактон, через 30 суток и спустя 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	p
Число пациентов	22		–
Уровень калия, ммоль/л	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,3	0,365
Концентрация такролимуса, нг/мл	9,0 ± 2,7	7,9 ± 2,2	0,226
Уровень креатинина, мкмоль/л	105,6 ± 41,4	106,0 ± 27,3	0,430
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	77,7 ± 26,1	72,7 ± 20,0	0,446
Уровень гликемии, ммоль/л	6,6 ± 1,9	6,3 ± 1,1	0,689
ИМТ, кг/м^2	27,4 ± 4,9	27,2 ± 4,7	0,655

Как показал сравнительный анализ, уровни креатинина, калия, такролимуса, СКФ, гликемии достоверно не различались у реципиентов через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца. Индекс массы тела (ИМТ) также не имел достоверных различий. Можно сделать вывод, что применение спиронолактона оказалось безопасным у данной группы пациентов, так как не сопровождалось ухудшением функции почек и не влияло на концентрацию такролимуса.

Сравнительный анализ динамики биохимических показателей и уровня АД у реципиентов с артериальной гипертензией на фоне приема спиронолактона представлен в табл. 6.

Как показали результаты сравнительного анализа, у реципиентов сердца с артериальной гипертензией спиронолактон при длительном применении не оказывал негативного влияния на функцию почек. Уровни

Таблица 6

Динамика биохимических показателей и уровня артериального давления у реципиентов с артериальной гипертензией, принимающих спиронолактон, через 30 суток и спустя 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	p
Число пациентов	26		–
Концентрация такролимуса, нг/мл	10,2 ± 2,5	7,2 ± 1,7	**0,0008**
Уровень креатинина, мкмоль/л	113,2 ± 53,4	103,5 ± 24,5	0,795
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	77,0 ± 29,8	75,9 ± 19,7	0,748
САД, мм рт. ст.	126,9 ± 8,4	121,1 ± 7,3	**0,024**
ДАД, мм рт. ст.	80,8 ± 5,7	80,9 ± 5,5	0,608

креатинина и СКФ у реципиентов сердца через 30 дней и 1 год после трансплантации сердца достоверно не различались. Средние концентрации такролимуса статистически значимо различались у реципиентов через 30 дней и 1 год после трансплантации сердца (10,2 ± 2,5 и 7,2 ± 1,7 нг/мл, p = 0,0008). Вероятнее всего, такие различия были обусловлены снижением дозы такролимуса для достижения целевых показателей у пациентов в отдаленном периоде после трансплантации сердца. Уровень систолического артериального давления через 1 год после трансплантации сердца был достоверно ниже, чем через 30 дней (126,9 ± 8,4 и 121,1 ± 7,3 мм рт. ст., p = 0,024), однако уровень диастолического артериального давления существенно не различался. Артериальная гипертензия первой степени на фоне проводимой антигипертензивной терапии через 30 дней после трансплантации сердца встречалась у 4 пациентов, однако через год после операции всего лишь у одного пациента сохранилась первая степень артериальной гипертензии, у остальных удалось достигнуть нормальных цифр артериального давления. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что спиронолактон оказался эффективен в комбинации с антигипертензивной терапией, а отсутствие негативного влияния на функцию почек доказывает безопасность применения спиронолактона у пациентов с артериальной гипертензией.

После трансплантации сердца у 31 пациента из группы принимающих спиронолактон отмечались признаки почечной недостаточности. Была проведена сравнительная характеристика лабораторных показателей у этой группы пациентов (табл. 7).

Сравнительный анализ динамики лабораторных показателей (уровни креатинина, калия, концентрация такролимуса, СКФ) у пациентов с почечной недостаточностью через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца показал отсутствие негативного влияния применения

Таблица 7

Динамика биохимических показателей у реципиентов с почечной недостаточностью, принимающих спиронолактон, через 30 суток и спустя 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	p
Число пациентов	31		–
Уровень калия, ммоль/л	4,0 ± 0,3	3,8 ± 0,2	0,07
Концентрация такролимуса, нг/мл	9,1 ± 2,5	7,8 ± 3,1	0,05
Уровень креатинина, мкмоль/л	146,7 ± 49,5	110,6 ± 26,8	**0,003**
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	52,5 ± 17,7	69,3 ± 18,9	**0,006**

спиронолактона на функцию почек. Более того, длительное применение антагонистов минералкортикоидных рецепторов в низких дозах (12,5–25 мг/сут) оказало положительный эффект на функцию почек. Имело место статистически значимое снижение уровня креатинина (110,6 ± 26,8 против 146,7 ± 49,5 мкмоль/л, p = 0,003) и скорости клубочковой фильтрации (69,3 ± 18,9 против 52,7 ± 17,7, p = 0,006).

Результаты проведенного анализа показали, что у реципиентов сердца с сопутствующими заболеваниями спиронолактон не усугублял течение сахарного диабета, артериальной гипертензии и почечной недостаточности. Напротив, через год применения спиронолактона отмечалось улучшение функции почек у пациентов с почечной недостаточностью и значительное снижение систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, что свидетельствует об эффективности применения антагонистов минералкортикоидных рецепторов у данных групп пациентов.

Оценка влияния спиронолактона на функцию трансплантата у реципиентов сердца

Проведен анализ параметров ЭхоКГ и частоты встречаемости острого клеточного и антителоопосредованного отторжения трансплантата сердца через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации (табл. 8).

Как показал сравнительный анализ, прием спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сут существенно не влиял на изменение параметров ЭхоКГ. Конечно-диастолический объем и фракция выброса левого желудочка, размеры правого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, степень регургитации на трикуспидальном клапане, систолическое давление в легочной артерии у реципиентов, принимавших спиронолактон через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца, не имели достоверных различий.

Таблица 8

Динамика параметров ЭхоКГ и частоты эпизодов отторжения трансплантата сердца у реципиентов, принимающих спиронолактон, через 30 суток и 1 год после трансплантации сердца

Параметры	30 суток	1 год	p
Размер ПЖ, см	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,3	0,450
КДО ЛЖ, мл	90,8 ± 20,7	92,0 ± 23,4	0,594
ФВ ЛЖ, %	67,0 ± 6,2	66,4 ± 7,3	0,691
Толщина МЖП, см	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,449
Степень регургитации на ТК	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0,5	0,680
СДЛА, мм рт. ст.	37,2 ± 6,3	36,5 ± 7,1	0,347
Эпизоды ОКО	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,4	0,854
Эпизоды ОАО	1,0 ± 1,0	1,0 ± 1,1	0,485

Частота встречаемости острого отторжения трансплантата сердца, как клеточного, так и антителоопосредованного, также не имела достоверной разницы у реципиентов, принимавших спиронолактон, через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца. Развитие острого клеточного отторжения трансплантата сердца в первый месяц после операции наблюдалось у 35 пациентов, антителоопосредованное отторжение трансплантата сердца развилось у 2 пациентов (рис. 3).

При контрольных эндомиокардиальных биопсиях через 1 год после трансплантации были получены следующие результаты: острое клеточное отторжение трансплантата было выявлено у 20 пациентов, антителоопосредованное – у 4 пациентов (рис. 4).

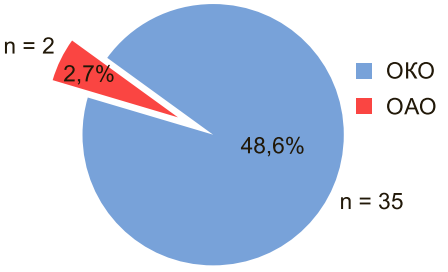


Рис. 3. **Частота встречаемости отторжения трансплантата сердца у реципиентов, принимающих спиронолактон, через 30 дней после трансплантации**

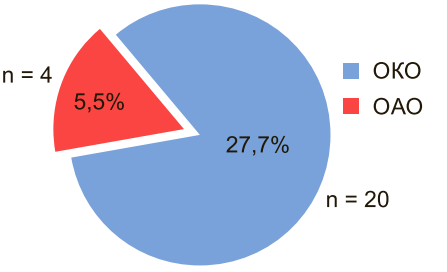


Рис. 4. **Частота встречаемости отторжения трансплантата сердца у реципиентов, принимающих спиронолактон, через 1 год после трансплантации**

Таким образом, прием спиронолактона у реципиентов сердца не влияет на частоту острого клеточного и антителоопосредованного отторжения в течение 1 года после трансплантации сердца.

Изучение влияния антагонистов минералкортикоидных рецепторов на прогноз у реципиентов сердца

Одной из главных задач настоящего исследования было изучение влияния антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) на выживаемость без нежелательных событий реципиентов трансплантированного сердца.

К нежелательным событиям относились смерть от всех причин и ретрансплантация сердца в связи с развитием дисфункции трансплантата, рефрактерной к проводимой терапии.

Средний период наблюдения пациентов составил 853,9 ± 559,5 дня.

За весь период наблюдения было выявлено 56 нежелательных событий, из них в 46 (12,8%) случаях зафиксирована смерть пациентов, а десяти (2,7%) пациентам выполнена повторная ортотопическая трансплантация сердца.

Общая характеристика нежелательных событий в обеих группах реципиентов представлена в табл. 9.

Таблица 9

Общая характеристика нежелательных событий в группе сравнения и у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон (АМКР)

Показатель	Общее количество пациентов, n	Летальность, n	РеТС, n	Всего нежелательных событий
Группа АМКР	72	3 (4,1%)	2 (2,7%)	5 (6,9%)
Группа сравнения	286	43 (15,0%)	8 (2,8%)	51 (17,8%)
Всего	358	46	10	56
Достоверность различий, p	–	**0,007**	0,664	**0,01**

Частота встречаемости нежелательных событий в двух сравниваемых группах имела достоверные различия (6,9% против 17,8%, p = 0,01). В группе реципиентов, принимающих спиронолактон в небольших дозах (12,5–25 мг/сут), нежелательные события встречались значительно реже, чем в группе сравнения.

Сравнительный анализ кривых выживаемости без нежелательных событий в двух группах, включенных в исследование, представлен на рис. 5. Анализ проводился лог-ранговым методом. Различия выживае-

мости между реципиентами сравниваемых групп носят статистически значимый характер (p = 0,04). У пациентов, принимающих спиронолактон, выживаемость без нежелательных событий оказалась достоверно лучше, чем у пациентов группы сравнения.

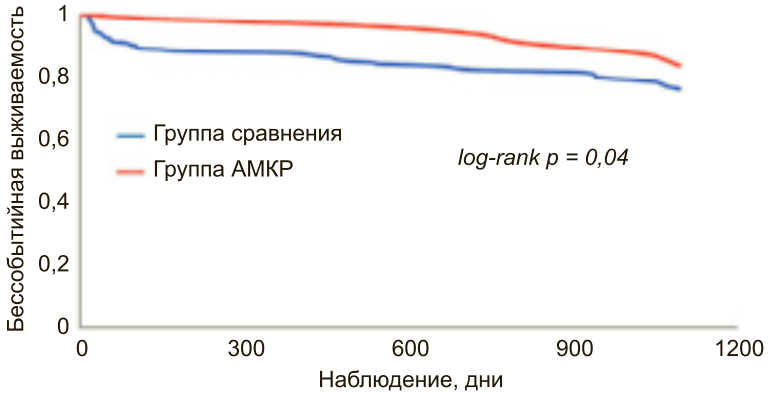


Рис. 5. **Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца, включенных в исследование**

В табл. 10 представлена сравнительная характеристика прогностических факторов, приводящих к развитию нежелательных событий в исследуемых группах.

Анализ прогностических факторов нежелательных событий показал, что наличие таких факторов, как артериальная гипертензия (ОР = 2,5; 95% ДИ = 1,12–5,78, p = 0,01), высокий уровень креатинина (ОР = 6,3; 95% ДИ = 0,14–0,66, p = 0,001), возраст от 40 до 59 лет (ОР = 1,4; 95% ДИ 0,92–0,66, p = 0,04), применение норадреналина у донора (ОР = 1,5; 95% ДИ = 0,4–1,03, p = 0,04) в группе сравнения повышает относительный риск развития нежелательных событий. Данные анализа носят статистически значимый характер. В то же время в группе АМКР достоверно значимым прогностическим фактором, повышающим риск развития нежелательных событий, является только лишь наличие высокого уровня креатинина (ОР = 3,4; 95% ДИ 0,02–1,23, p = 0,03). Применение ингибиторов АПФ в группе АМКР, напротив, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР = 0,1; 95% ДИ = 0,95–59,1, p = 0,02). Таким образом, у реципиентов сердца, принимающих спиронолактон в небольших дозах 12,5–25 мг/сут в комбинации с комплексной посттрансплантационной терапией в течение длительного периода наблюдения относительный риск развития нежелательных событий значительно ниже, чем в группе сравнения.

Таблица 10

Сравнительная характеристика прогностических факторов, приводящих к риску развития нежелательных событий в группе сравнения и группе получающих АМКР

Прогностический фактор	Достоверность различий в группе сравнения, p	Достоверность различий в группе АМКР, p
Возраст реципиента 40–59 лет	**0,04**	0,688
ДКМП/ИКМП	0,50	0,39
Креатинин >86 мкмоль/л	**0,001**	**0,03**
UNOS 1/UNOS 2	0,11	0,40
Наличие сахарного диабета	0,47	0,30
Наличие артериальной гипертензии	**0,01**	0,28
Повторные операции на грудной клетке	0,303	0,578
Применение норадреналина у донора	**0,04**	0,139
Наличие недостаточности трикуспидального клапана	0,345	0,565
Применение иАПФ	0,21	**0,02**

График различия выживаемости реципиентов сердца, включенных в исследование между различными группами, представлен на рис. 6.

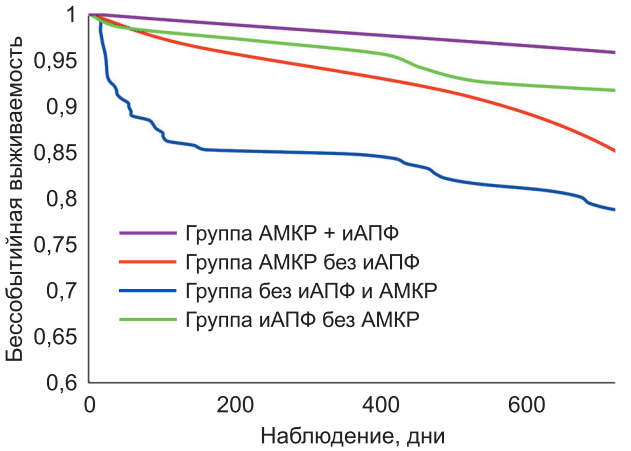


Рис. 6. **Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца, включенных в исследование**

По данным графика выживаемости, наиболее благоприятный прогноз отмечался у пациентов, принимающих комбинированную терапию анта-

гонистов минералкортикоидных рецепторов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Наименее благоприятный прогноз отмечался в группе сравнения, не принимающих иАПФ.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать следующее заключение: применение препарата спиронолактона у реципиентов сердца в комбинации с посттрансплантационной терапией не только безопасно, но и достаточно эффективно. Подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в значительной степени снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшает выживаемость без нежелательных событий в отдаленном периоде у реципиентов сердца.

Выводы

1. Использование препаратов антагонистов минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сут), в комбинации с посттрансплантационной терапией, безопасно, что подтверждено результатами лабораторных и инструментальных исследований. Применение спиронолактона не влияет на концентрацию такролимуса в крови реципиентов сердца.
2. Применение спиронолактона у реципиентов сердца не оказывает негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность. Применение спиронолактона у пациентов с почечной недостаточностью сопровождается снижением в отдаленном периоде уровня креатинина ($p = 0,003$) и повышением СКФ ($p = 0,006$); у пациентов с наличием артериальной гипертензии – снижением систолического артериального давления ($p = 0,024$).
3. Применение спиронолактона в дозе 12,5–25 мг/сут не оказывает негативного влияния на анатомо-функциональные параметры трансплантата и частоту развития острого клеточного и антителоопосредованного отторжения трансплантированного сердца.
4. Назначение спиронолактона реципиентам сердца сопровождается снижением частоты развития нежелательных событий ($p = 0,01$) и улучшением выживаемости без нежелательных событий (смерть от всех причин, ретрансплантация сердца, $p = 0,04$).
5. Прогностически значимое влияние на риск нежелательных событий у реципиентов сердца оказывают возраст реципиентов; наличие артериальной гипертензии (ОР = 2,5; 95% ДИ = 1,12–5,78, $p = 0,01$); гиперкреатининемии (ОР = 6,3; 95% ДИ = 0,14–0,66, $p = 0,001$); применение норадреналина у донора (ОР = 1,5; 95% ДИ = 0,4–1,03, $p = 0,04$). У реципиентов, принимающих спиронолактон, только наличие гиперкреатининемии повышает риск развития нежелательных событий (ОР = 3,4; 95% ДИ 0,02–1,23, $p = 0,03$).

6. У реципиентов сердца, получающих спиронолактон в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, прогноз отдаленной выживаемости без нежелательных событий более благоприятен, чем у реципиентов, не получающих указанные препараты, что может служить обоснованием включения спиронолактона в комбинации с ингибиторами АПФ в схему медикаментозной терапии реципиентов сердца.

Практические рекомендации

Терапия антагонистами минералкортикоидных рецепторов хорошо переносится и не влияет на концентрацию такролимуса в крови. Назначение спиронолактона рекомендовано реципиентам сердца для снижения риска развития нежелательных событий.

Реципиентам сердца, с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, рекомендовано назначение спиронолактона в дозах 12,5–25 мг/сут в комбинации с комплексной посттрансплантационной терапией.

При отсутствии противопоказаний, тяжелой почечной недостаточности и гиперкалиемии целесообразно начинать прием спиронолактона в ранние сроки после трансплантации сердца.

При применении спиронолактона необходим тщательный контроль биохимических анализов крови и электролитного баланса.

С целью улучшения отдаленного прогноза выживаемости без нежелательных событий рекомендовано назначение спиронолактона в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Стойкая ремиссия псориаза на фоне приема иммуносупрессивной терапии у пациента с трансплантированным сердцем / Е.В. Дворянкова, А.О. Шевченко, Е.А. Зубкова, **Кван В.С.** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII (приложение). – С. 43–44.
2. Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе иммуносупрессивной терапии / Н.Н. Колоскова, Е.А. Никитина, В.М. Захаревич, И.И. Муминов, **В.С. Кван**, В.Н. Попцов, А.О. Шевченко, Р.Л. Ахмадзай, Д.А. Изотов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – № 3. – С. 70–74.
3. Лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». Тенденции за период с 2010-го по 2017 год / С.В. Готье, В.Н. Попцов, Н.Н. Колоскова, В.М. Захаревич, А.О. Шевченко, И.И. Муминов, Е.А. Никитина, **В.С. Кван,** Т.А. Халилулин, А.Р. Закирьянов,

А.М. Гольц // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – № 4. – С. 8–13.

4. Анализ листа ожидания трансплантации сердца в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» за период с 2010-го по 2017 год / С.В. Готье, В.Н. Попцов, Н.Н. Колоскова, В.М. Захаревич, А.О. Шевченко, А.Я. Кормер, И.И. Муминов, Е.А. Никитина, **В.С. Кван,** Т.А. Халилулин, А.Р. Закирьянов, А.М. Гольц // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX (приложение). – С. 43–44.
5. Гендерные аспекты развития кризов антителоопосредованного отторжения васкулопатии трансплантата у реципиентов пересаженного сердца: опыт одного центра / Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, И.И. Муминов, Н.П. Можейко, О.Е. Гичкун, Е.А. Никитина, **В.С. Кван**, Т.А. Халилулин, А.Р. Закирьянов, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № 1. – С. 17–22.
6. Галектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, О.Е. Гичкун, О.П. Можейко, Е.А. Стаханова, **В.С. Кван**, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № 3. – С. 62–68.
7. Результаты проспективного когортного исследования влияния ингибиторов РААС на прогноз и ремоделирование миокарда у реципиентов сердца / А.О. Шевченко, Ю.А. Качанова, **В.С. Кван,** Н.Н. Колоскова, Е.А. Никитина, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI (приложение). – С. 43.
8. Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца: результаты проспективного одноцентрового исследования / А.О. Шевченко, **В.С. Кван**, Ю.А. Качанова Н.Н. Колоскова, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI (приложение). – С. 44.
9. Связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца с наличием гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата / О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, Н.П. Можейко, О.Е. Гичкун, Е.А. Стаханова, **В.С. Кван,** А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI (приложение). – С. 51.
10. RAAS inhibition improves event-free survival in cardiac transplant recipients: results of the prospective cohort study / A. Shevchenko, S. Gautier, O. Shevchenko, J. Kachanova, **V. Kwan** // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, Suppl № 1. – P. 3916.
11. Spironolactone improves event-free survival in heart transplant recipients: single centre prospective study / A. Shevchenko, **V. Kwan**, J. Kachanova, N. Koloskova, S. Gautier // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, Suppl. № 2. – P. 35.

Список сокращений

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
АМКР	–	антагонисты минералкортикоидных рецепторов
АОО	–	антителоопосредованное отторжение
АТ-II	–	ангиотензин-II
БКАПС	–	болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ГКМП	–	гипертрофическая кардиомиопатия
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДИ	–	доверительный интервал
ДКМП	–	дилатационная кардиомиопатия
иАПФ	–	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИКМП	–	ишемическая кардиомиопатия
ИМТ	–	индекс массы тела
КДО	–	конечно-диастолический объем
ЛЖ	–	левый желудочек
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ОКО	–	острое клеточное отторжение
РААС	–	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКМП	–	рестриктивная кардиомиопатия
САД	–	систолическое артериальное давление
СДЛА	–	систолическое давление в легочной артерии
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
СН	–	сердечная недостаточность
ТК	–	трикуспидальный клапан
ТС	–	трансплантация сердца
УЗ-аппарат	–	ультразвуковой аппарат
ФВ	–	фракция выброса
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

ЭКМО	–	система бивентрикулярного обхода желудочков сердца, дополненная мембранной оксигенацией
ЭКС	–	электрокардиостимулятор
ЭхоКГ	–	эхокардиография
NYHA	–	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (англ. New York Heart Association)
UNOS	–	некоммерческая негосударственная научно-исследовательская организация США (Ричмонд, штат Вирджиния), занимающаяся исследованиями и образовательной деятельностью в области трансплантации органов (англ. United Network for Organ Sharing)

СПЛИТ-ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Латыпов Р.А., 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

Впервые в 1988 г. R. Pichlmayr успешно имплементировал идею «разделения» целого трансплантата печени для одновременного использования у двух реципиентов (ребенка и взрослого пациента) [Vagefi P., 2014; Zamora-Valdes D., 2017]. Позже, по аналогичной методике были получены анатомические долевые трансплантаты для возможности пересадки двум взрослым реципиентам, тем самым продемонстрировав техническую выполнимость сплит-трансплантации печени как взрослым, так и детям [Memeo R., 2015]. В настоящее время опыт трансплантации фрагментов печени от посмертного донора, накопленный за последние 30 лет, показывает результаты не хуже, чем при долевой трансплантации от прижизненного донора, благодаря совершенствованию как хирургических подходов, так и более оптимальной селекции потенциальной пары донор–реципиент [Mogul D., 2018]. Мировой опыт показал, что предпочтительным методом является разделение целого трансплантата печени на левый латеральный сектор (ЛЛС) и расширенную правую долю (РПД), в связи с лучшими послеоперационными результатами [Lauterio A., 2015; Ross M., 2017].

Согласно Всемирному трансплантационному регистру и данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно выполняется более 27 тысяч трансплантаций печени, из которых сплит-трансплантация составляет всего лишь 1–4% [Kim W., 2015; Hashimoto K., 2017; Battula N., 2017]. По данным разных стран, популяция посмертных доноров в среднем составляет от 10–12 до 45–47 на миллион населения [Global observatory on donation and transplantation, 2017]. Несмотря на усилия по увеличению возможностей посмертного донорства, общее количество пересадок печени за последние 10 лет остается примерно одинаковым. При этом число реципиентов в «листе ожидания» увеличивается с каждым годом [Elnaggar A., 2018]. Также согласно данным Северо-Американского регистра UNOS/OPTN (United Network for Organ Sharing/Organ

Procurment and Transplantation Network) в 2004 году из общего количества потенциальных донорских органов печени не было использовано 14,8% трансплантатов [Fayek S., 2016], а к 2014 году этот показатель вырос до 25,7%, что в свою очередь также снижает возможность осуществления сплит-трансплантации печени [Perito E., 2019]. Данная тенденция является многофакторной. Прежде всего, это связано с увеличением средней продолжительности жизни, а также большей распространенности ожирения, сахарного диабета и гипертонической болезни среди современного населения [Orman E., 2013]. Следующим фактором является увеличение общего внимания общественности на результаты трансплантационных программ, что влечет меньшее использование доноров с расширенными критериями для получения более лучших посттрансплантационных показателей [Howard R., 2009]. На сегодняшний день самым большим опытом в области сплит-трансплантации печени обладает Европа, в частности, Великобритания, Франция и Италия, где данный вид хирургической помощи является довольно частой опцией [Angelico R., 2018].

Согласно UNOS смертность в период ожидания среди детей до 3 лет достоверно выше, чем у взрослой категории реципиентов [Hsu E., 2017; Moussaoui D., 2017; Mogul D., 2019]. Данная проблема у детей в РФ решена за счет выполнения родственной трансплантации, а сплит-трансплантация печени является дополнительной опцией при отсутствии родственного прижизненного донора.

В Российской Федерации впервые методика «сплит» была применена группой хирургов под руководством С.В. Готье в 2008 г. [Готье С., 2014]. На сегодняшний день в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова») в период с 2008-го по 2018 г. выполнено 24 сплит-трансплантации печени 48 реципиентам, что является наибольшим опытом применения методики в нашей стране.

Хирургические принципы разделения печени на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю, а также клиническое обоснование применимости данной методики является актуальной научно-исследовательской задачей.

Цель исследования

Определение достаточных и необходимых условий для успешного выполнения сплит-трансплантации печени реципиентам детского возраста и взрослым.

Задачи исследования

1. Разработать алгоритм отбора посмертных доноров для проведения разделения печени с получением двух функциональных трансплантатов.
2. Оптимизировать хирургическую технику выполнения сплит-трансплантации печени на левый латеральный сектор и расширенную правую долю.
3. Провести сравнительный анализ результатов трансплантации левого латерального сектора печени от посмертного донора с родственной трансплантацией левого латерального сектора печени.
4. Провести сравнительный анализ результатов трансплантации расширенной правой доли полученной методикой сплит-трансплантации с родственной трансплантацией правой доли печени.
5. Оценить отдаленные результаты выживаемости после сплит-трансплантации печени.

Научная новизна

Впервые проведен анализ ближайших и отдаленных результатов серий сплит-трансплантации печени у детей и взрослых реципиентов, выполненных по единой методике в условиях одного центра.

На основании анализа литературных данных и собственного клинического опыта впервые проведена систематизация показаний и противопоказаний к проведению сплит-трансплантации печени.

Это первое клиническое исследование в отечественной трансплантологии, в котором проанализированы факторы, влияющие на клинические и хирургические аспекты сплит-трансплантации печени, а также оценена безопасность и эффективность метода разделения на ЛЛС и РПД.

Практическая значимость

В работе предложен алгоритм поэтапной комплексной оценки потенциальных доноров со смертью головного мозга для определения возможности проведения сплит-трансплантации печени.

Разработаны хирургические подходы к осуществлению оперативных вмешательств у посмертного донора и реципиента.

Разработаны практические рекомендации по ведению реципиентов после сплит-трансплантации печени.

Сформулированы критерии отбора потенциальных реципиентов и способов по минимизации и устранению возможных периоперационных осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Предлагаемый алгоритм комплексной этапной оценки потенциальных доноров со смертью головного мозга позволяет с эффективно и безопасно получать фрагментированные печеночные графты для проведения сплит-трансплантации детям и взрослым.
2. Разделение печени посмертного донора на расширенную правую долю и левый латеральный сектор является достаточно простым и безопасным и позволяет достичь наилучших результатов при трансплантации каждого из графтов. Выбор способ разделения (*in situ* / *ex situ*) не оказывает существенного влияния на результат и определяется интраоперационными условиями.
3. Трансплантация фрагментов разделенной печени посмертного донора позволяет достигать результатов, сопоставимых с трансплантацией фрагментов печени от прижизненного донора.
4. Каждый трансплантат печени посмертного донора следует рассматривать с точки зрения возможности выполнения сплит-трансплантации печени, что позволяет увеличить пул донорских органов.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется объемом проведенных исследований (88 реципиентов фрагментов печени) с применением современных лабораторно-инструментальных методов исследования и статистической обработки.

Апробация работы состоялась 18 июля 2019 года на объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2016 г.), III Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва 2017 г.), IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018 г.).

Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка инновационных технологий и патогенетическое обоснование

эффективности трансплантации печени детям» (2015–2017 гг.), «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгированние функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018–2020 гг.).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу хирургического отделения № 2 (педиатрической трансплантации), хирургического отделения № 1 (трансплантации печени и почки) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Материалы и методы исследования

С февраля 2008-го по август 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова» проведено 24 сплит-трансплантации печени, в результате которых 48 реципиентам были имплантированы фрагментированные печеночные трансплантаты (рис. 1). В основном применялась «классическая» методика разделения печени на левый латеральный сектор (II–III сегменты) и расширенную правую долю (I, IV–VIII сегменты). В двух случаях – методика разделения печени на две анатомические доли («full-split»). Ввиду малого количества наблюдений, реципиенты долевых сплит-трансплантатов были исключены из нашего исследования.

Таким образом, в исследование включено 44 пациента, которым в период с февраля 2008-го по август 2018 года была выполнена сплит-трансплантация печени по «классической» методике то есть разделение целого печеночного трансплантата на ЛЛС и РПД.

Для получения максимальной однородности групп проведен метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching) в отношении: 1 : 1, где каждому реципиенту сплит-ЛЛС, подобран реципиент с родственным трансплантатом ЛЛС, а реципиенту РПД, подобран реципиент с родственным трансплантатом ПД. Для этого применялась логистическая регрессия на основании пола, возраста, массы тела, диагноза, баллов PELD/MELD, года проведении операции, наличия/отсутствия предыдущих операций). В результате чего сформированы следующие группы пациентов:

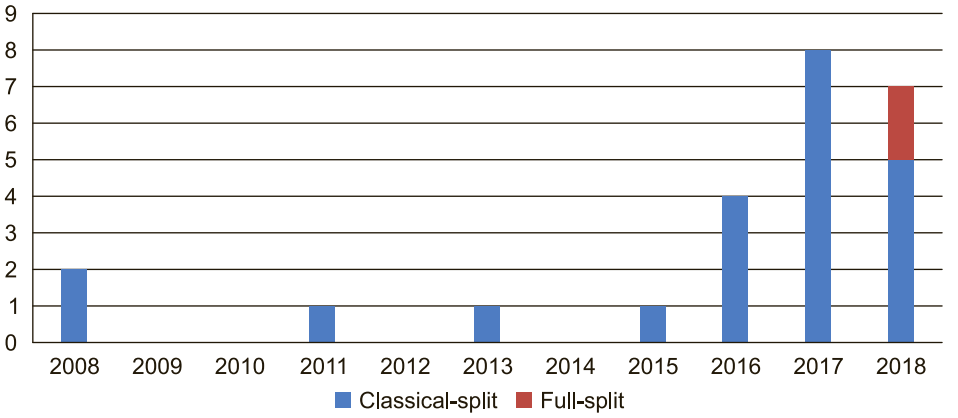


Рис. 1. **Количество выполненных сплит-трансплантаций печени по годам: Classical-split – разделение печени на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю; Full-split – разделение печени на две анатомические доли**

Исследуемые:

- группа сплит-ЛЛС – реципиенты, получившие левосторонний латеральный сектор печени от посмертного донора: n = 22;
- группа сплит-РПД – реципиенты, получившие трансплантат расширенной правой доли печени от посмертного донора: n = 22.

Контрольные:

- группа родств. ЛЛС – реципиенты, получившие левосторонний латеральный сектор печени от родственного донора: n = 22;
- группа родств. ПД – реципиенты, получившие трансплантат правой доли печени от родственного донора: n = 22.

Отбор реципиентов на трансплантацию, а также их последующее обследование и лечение проводились в хирургическом отделении № 2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. При отборе, помимо общеклинических клинико-лабораторных данных, учитывались: вес реципиента, линейный передне-задний размер брюшной полости реципиента (для реципиентов ЛЛС), клинический статус реципиента (оценка по шкале PELD/MELD), наличие сопутствующих заболеваний и при необходимости их терапия, анализ на лимфоцитотоксическую пробу и HLA-типирование.

После трансплантации все реципиенты со «сплит-трансплантатами» получали комбинированную иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофенолата мофетила/микофенолова кислота и метилпреднизолон.

Анализ полученных данных производили с использованием программ для компьютеров: SPSS V 23.0, Microsoft Office Excel (MicroSoft, США).

Данные представлены как медиана, интерквартильный размах с указанием минимальных и максимальных значений, либо как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M ± S.D.). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по точному критерию Фишера. Для сравнения переменных в исследуемых группах использовался U-тест Мана–Уитни, а также t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Также в работу исследования включены этапы селекции посмертных доноров, включающие начальную оценку (анамнез, росто-весовые данные, основные лабораторные показатели); общую оценку (детальное лабораторно-инструментальное обследование с выяснением относительных и абсолютных противопоказаний к проведению сплит-методики); интраоперационную оценку пригодности печени к проведению сплит-методики на ЛЛС и РПД; описана хирургическая техника разделения целого трансплантата печени на ЛЛС и РПД с применением методик *in situ* и *ex situ*. Во всех случаях операция у посмертного донора осуществлялась по принципам мультиорганной эксплантации. Приоритетным являлась методика *in situ* – 16 разделений; по методике *ex situ* выполнено 6 разделений.

Хирургическая техника эксплантации печени у посмертного донора

Разделение печени по методике in situ

После проведения этапов диссекции с мобилизацией брюшного отдела НПВ и аорты (стандартная подготовка к канюляции и реперфузии), проводилась последовательная мобилизация левой доли печени, основания круглой связки и портальных ветвей дренирующих 1 сегмент печени. Далее мобилизовывались левая печеночная артерия и левая воротная вена до бифуркации. По окончании мобилизации выполнялся «хэнгинг-маневр». Перед началом разделения паренхимы печени выполнялась предварительная разметка области резекции коагулятором (на 0,5–1 см правее серповидной связки до области бифуркации сосудов) (рис. 2, а, б). Во время разделения паренхимы использовалась биполярная электрокоагуляция с орошением области резекции 0,9% раствором натрия хлорида (рис. 2, в), что обеспечивало хороший гемостаз и надежный струп раневой поверхности (рис. 2, г). Сосудистые структуры, встречающиеся в плоскости резекции, перевязывались и пересекались. Для профилактики термического повреждения желчных протоков II, III-го сегментов, разделение в области портальной пластинки проводилось «холодным» путем.

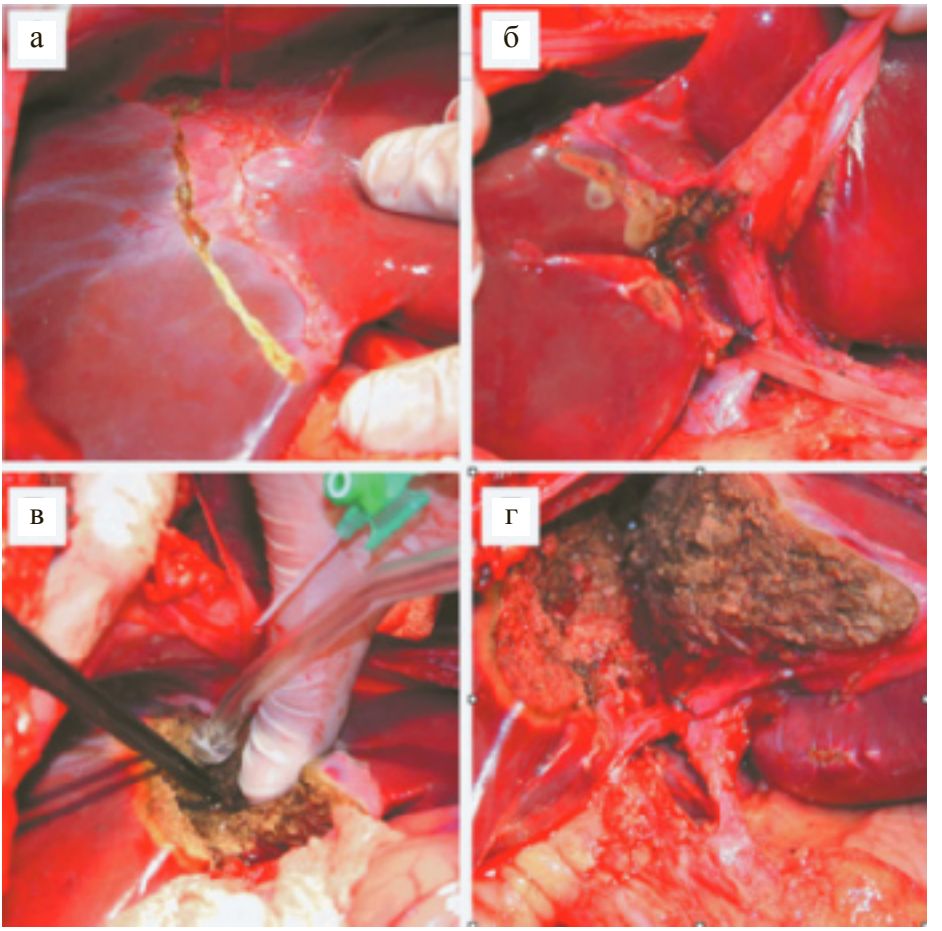


Рис. 2. **Основные этапы разделения по методике *in situ*: а – линия резекции; б – проведение «хэнгинг-маневра»; в – процесс разделения паренхимы; г – разделение паренхимы до портальной пластинки**

После разделения паренхимы и пересечения протоков печень отмывали по стандартному принципу – через канюлю, установленную в аорте. После отмывки, левая печеночная артерия перевязывалась и пересекалась выше бифуркации, на левую ветвь воротной вены (выше бифуркации) и левую печеночную вену, в поперечном направлении, накладывались сосудистые зажимы с последующим их пересечением, предварительно сохранив небольшую культю (2–3 мм от края бранш зажима). После изъятия трансплантата ЛЛС, культи сосудов ушивались над зажимами. Доставленные в клинику трансплантаты, на препаровочном столике, повторно перфузировались через воротные вены, НТК Кустадиолом: ЛЛС – 1 л,

РПД – 2 л. Также повторно отмывалось артериальное русло (физиологический раствор 50 мл + 2,5 тысяч единиц гепарина): для ЛЛС – 150 мл, для РПД – 200 мл.

Разделение печени по методике ex situ

После стандартной эксплантации, разделение на ЛЛС и РПД проводилось на препаровочном столике. Основные этапы отражены на рис. 3.

Диссекция сосудов производилась исключительно «холодным» путем, технически – аналогично методике *in situ* (см. выше), с выполнением «хэнгинг-маневра» (рис. 3, а). Разделение проводилось биполярной коагуляцией (рис. 3, б) и/или ультразвуковой диссекции (CUSA, Soring). После разделения паренхимы печени на портальную пластинку (ближе к краю фрагмента РПД) накладывался сосудистый зажим (рис. 3, в), с последующим ее пересечением, оставшаяся культя портальной пластинки, ушивалась на стороне РПД. Сосудистые структуры максимальной длины, аналогично методике *in situ*, сохранялись с трансплантатом РПД.

Левая долевая артерия перевязывалась и пересекалась выше места бифуркации, на левую воротную и левую печеночную вену накладывались сосудистые зажимы в поперечном направлении (рис. 3, г), с последующим пересечением (на 2–3 мм выше бранш зажима) и ушиванием культи над зажимами (со стороны РПД). Контрольная визуализация протоков 2–3 сегментов осуществлялась введением в их просвет бужа. Получившиеся два фрагментированных трансплантата повторно перфузировались по аналогии с методикой *in situ*.

Результаты исследования

Характеристика посмертных доноров

Среди посмертных доноров фрагментов печени было 19 мужчин и 3 женщины, со средним возрастом – 32,4 ± 8,3 года. Среднее значение ИМТ составляло 25,7 ± 2,9 кг/м^2. Основные причины смерти головного мозга были черепно-мозговые травмы (n = 14; 59%), в остальных случаях – острые нарушения мозгового кровообращения (n = 8; 41%). Все посмертные доноры имели идентичную или совместимую группу крови по системе АВ0 с реципиентами. На день эксплантации средний уровень АЛТ находился в пределах 32 ± 17,7 МЕ/л, АСТ – 45,5 ± 33,5 МЕ/л, общий билирубин – 11,3 ± 8,3 мкмоль/л, уровень натрия – 150 ± 7,1 ммоль/л. Максимальное пребывание доноров в ОРИТ составило 12 суток (в одном случае), в среднем нахождение в отделении реанимации колебалось в пределах 3–4 суток. Ультразвуковая картина печени на этапе оценки в основном считалась удовлетворительной (77,3%), у 4 доноров отмеча-

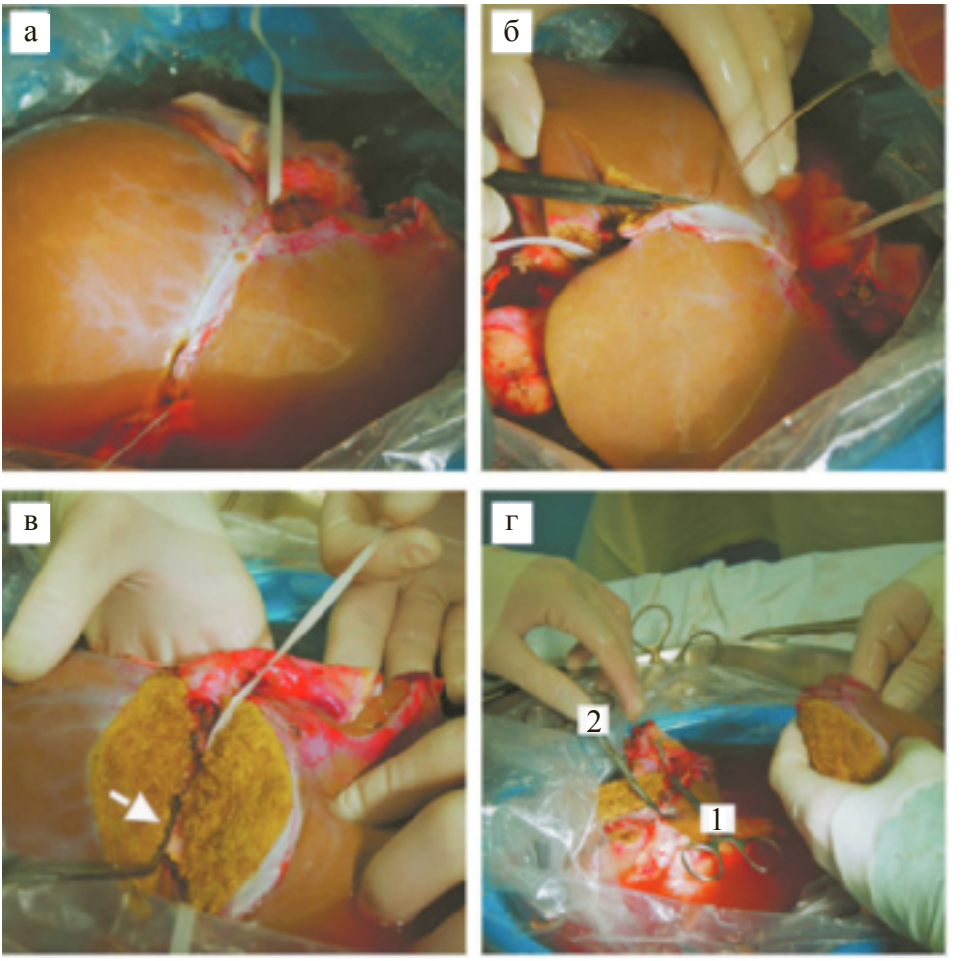


Рис. 3. **Разделение печени *ex situ* на ЛЛС и РПД: а – проведение «хэнгинг-маневра»; б – начало разделения паренхимы; в – наложение сосудистого зажима на портальную пластинку (указано стрелкой), после разделения паренхимы; г – получение фрагментов ЛЛС и РПД: сосудистые зажимы со стороны РПД, на культе левой печеночной вены (1) и культе левой воротной вены (2)**

лась умеренная гиперэхогенность паренхимы печени. Учитывая наличие у них остальных показателей в пределах нормы, данное обстоятельство не являлось поводом к исключению этих доноров из протокола селекции. Кардиотоническая и вазопрессорная поддержка осуществлялась за счет допамина и норадреналина. У доноров, чья гемодинамика требовала вазопрессорной и кардиотоничнской поддержки, во всех случаях исполь-

зовался норадреналин в небольших/умеренных дозах. Максимальная дозировка норадреналина составляла 900 нг/кг/мин, допамина – 10 мкг/кг/мин. Биопсия печени у посмертных доноров проводилась в 14 из 22 случаев. По результатам ретроспективного анализа, фиброз печени отсутствовал в 50% случаев (n = 7), фиброз в стадии F1 составил 21,4% (n = 3), в стадии F2 – 28,6% (n = 4).

Методика «сплит» применялась только у доноров с установленным диагнозом «смерть головного мозга» в условиях сохраняющегося кровообращения. У асистолических доноров эксплантация печени не проводилась.

Разделение паренхимы печени в большинстве случаев начиналось по методике *in situ* (в 20 из 22). Из 20 случаев в 16 удалось полностью провести транссекцию на сохраненном кровообращении. В 4 случаях конверсия на *ex situ* произошла в связи с нестабильностью гемодинамики в процессе разделения паренхимы печени. В 2 случаях методика *ex situ* рассматривалась изначально.

Проанализировав мировой и основываясь на личном опыте, был разработан собственный алгоритм селекции посмертных доноров для проведения сплит-методики (рис. 4).

Благодаря этому алгоритму качество паренхимы печени во всех наблюдениях удовлетворяло потребностям реципиентов и не было зафиксировано ни одного случая печеночной недостаточности у реципиентов в послеоперационном периоде за исключением дисфункций, обусловленных техническими трудностями (ретрансплантация) при реконструкции сосудов.

Сравнительная характеристика исследуемой и контрольной групп реципиентов левостороннего латерального сектора печени

В исследуемую и контрольную группу вошли по 22 реципиента, которым была выполнена трансплантация ЛЛС печени от посмертных и родственных доноров. Сравнительная характеристика отражена в табл. 1.

Проведение псевдорандомизации (PSM) позволило сделать группы максимально эквивалентными (достоверной разницы не получено ни по одному из параметров).

Сравнительный анализ послеоперационных результатов и выживаемости в исследуемой и контрольной группах реципиентов левостороннего латерального сектора печени

Среднее время холодовой ишемии в группе сплит-ЛЛС составило 270,2 ± 123,3 мин, максимальное время (в одном случае) составило почти 11 часов (орган был изъят и транспортирован из другого города, после

Рис. 4. **Алгоритм комплексной поэтапной селекции доноров со смертью головного мозга для оценки пригодности печени к проведению сплит-методики**

Таблица 1

Сравнительная характеристика реципиентов левостороннего латерального сектора печени в исследуемой и контрольной группах

Параметр	Исследуемая группа (сплит-ЛЛС)	Контрольная группа (родств. ЛЛС)	Значение p
Возраст, (ср. знач. ± станд. откл.), мес.	22,1 ± 23,1	13,9 ± 9,5	0,136
Пол, муж/жен	9/13	10/12	0,76
Масса тела (ср. знач. ± станд. откл.), кг	8,9 ± 3,4	8 ± 2,4	0,318
Диагноз, n (%)			
Атрезия ЖВП	11 (50)	12 (54,6)	0,76
Дисф. трансп-та	4 (18,4)	0	0,036
Болезнь Кароли	3 (13,2)	2 (9,1)	0,63
Гистиоцитоз	1 (4,6)	0	0,31
Болезнь Байлера	1 (4,6)	5 (22,5)	0,08
Дефицит а-1-АТ	1 (4,6)	0	0,31
Синдром Аллажиля	1 (4,6)	1 (4,6)	>0,99
Гепатобластома	0	1 (4,6)	0,31
АИГ	0	1 (4,6)	0,31
PELD (ср. знач. ± станд. откл.)	19,2 ± 11,2	19,9 ± 9,4	0,828
Предшествующие операции на ОБП, n (%)	13 (59,2)	12 (54,6)	0,76
GRWR (ср. знач. ± станд. откл.), %	4,1 ± 1,3	3,9 ± 0,8	0,279
Масса трансплантата (ср. знач. ± станд. откл.), г	331 ± 64,3	285 ± 51,4	0,012

чего разделение проведено по методике *ex situ* в нашем Центре. В табл. 2 суммированы данные по основным лабораторным показателям, отражающих степень ишемически-реперфузионного поражения, а также динамику восстановления трансплантата, то есть нормализацию показателей.

По большинству параметров на 1, 7, 14 и 21-е п/о сутки достоверных различий не получено, за исключением уровня АСТ на 1-е п/о ($p = 0,029$). Такие показатели коагулограммы, как ПТИ и МНО отражают функцию трансплантата у пациентов после пересадки печени. Получена достоверная разница по уровню МНО на 1-е и 7-е п/о сутки ($p = 0,003$ и 0,045 соответственно). МНО выше в группе реципиентов со сплит-трансплантатами, что свидетельствует о несколько более медленном восстановлении функции пересаженных фрагментов печени в данной группе.

Таблица 2

Основные лабораторные показатели реципиентов левостороннего латерального сектора печени в послеоперационном периоде

Лабораторные показатели	После-операционные сутки	Исследуемая группа (сплит-ЛЛС)	Контрольная группа (родств. ЛЛС)	Значение p
АЛТ, МЕ/л	1	959,9 ± 313,5	688,4 ± 241,7	0,143
	7	208,2 ± 69,9	229,9 ± 34,9	0,091
	14	81,1 ± 35,1	81,1 ± 26,7	0,835
	21	52,7 ± 22,6	58,4 ± 29,4	0,837
АСТ, МЕ/л	1	1355,4 ± 812,7	699,5 ± 415	**0,029**
	7	127,5 ± 63,6	147,2 ± 32,6	0,059
	14	61,8 ± 20,5	55,7 ± 19,14	0,647
	21	49,2 ± 19,5	47,2 ± 19,6	0,837
Общий билирубин, мкмоль/л	1	187,1 ± 57,3	190 ± 75,3	0,876
	7	127,1 ± 51,6	115,6 ± 41,3	0,971
	14	75,8 ± 52,1	55,8 ± 17,2	0,759
	21	26,2 ± 7	33 ± 9,3	0,493
ПТИ, %	1	59,4 ± 3,6	60,4 ± 4,8	0,539
	7	66,6 ± 7,3	69,9 ± 4,3	0,493
	14	74,8 ± 4,7	75,8 ± 3,3	0,857
	21	77,467 ± 5,4	75,2 ± 4,2	0,584
МНО	1	1,8 ± 0,232	1,5 ± 0,1	**0,003**
	7	1,7 ± 0,4	1,3 ± 0,05	**0,045**
	14	1,3 ± 0,2	1,24 ± 0,05	0,792
	21	1,2 ± 0,06	1,21 ± 0,05	0,137

На основании анализа основных лабораторных параметров в послеоперационном периоде выявлено, что исследуемая группа (сплит-ЛЛС) отличается по уровню маркеров цитолиза на 1-е послеоперационные сутки, а также по динамике восстановления функции трансплантата. Однако к 14-м п/о суткам достоверная разница этих показателей полностью нивелируется, а к 21-м п/о суткам достигается нормализация представленных лабораторных параметров.

В табл. 3 представлены осложнения в исследуемой и контрольной группах ЛЛС.

1 и 3-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов достоверно не различалась (p = 0,148) и составила в исследуемой группе (сплит-ЛЛС) – 77,5%, 77,5% соответственно; в контрольной группе (родств. ЛЛС) – 88%, 77,5% соответственно, что отражено на рис. 5.

Таблица 3

Послеоперационные осложнения в исследуемой и контрольной группах левостороннего латерального сектора

Осложнения	Исследуемая группа (сплит-ЛЛС)	Контрольная группа (родств. ЛЛС)	Значение p
Сосудистые, n (%)			
Стеноз/тромбоз артерии	2 (9,2)	1 (4,6)	0,55
Тромбоз воротной вены	2 (9,2)	0	0,15
Венозная окклюзия	0	0	–
Билиарные, n (%)			>0,99
– Стриктура	0	0	–
– Свищ	4 (18,4)	4 (18,4)	>0,99
Инфекционные, n (%)	6 (27,6)	1 (4,6)	0,052
Другие хирургические, n (%)			
– Перфорация полого органа	3 (13,8)	0	0,76
– Компартмент-синдром	2 (9,2)	0	0,151
– Внутрибрюшное кровотечение	2 (9,2)	1 (4,6)	0,554

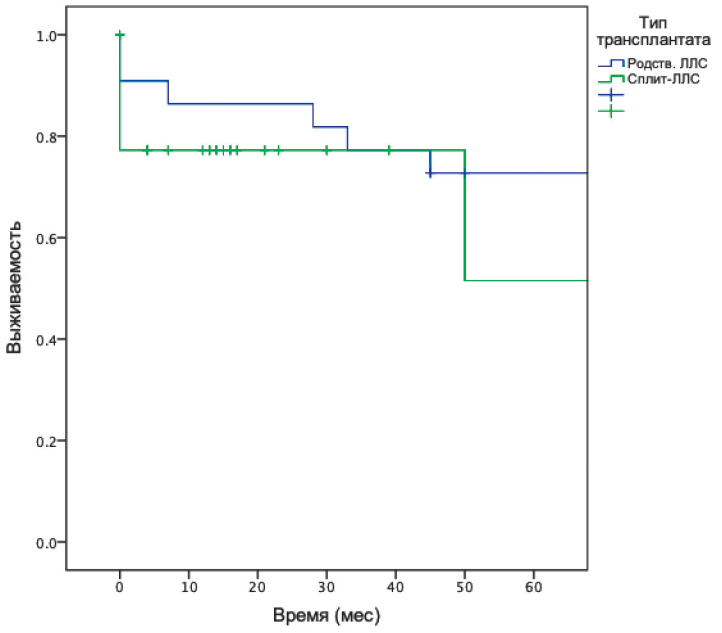


Рис. 5. **Выживаемость реципиентов и трансплантатов левостороннего латерального сектора печени в исследуемой и контрольной группе**

Причинами смерти в исследуемой группе (сплит-ЛЛС) послужили септические состояния, СПОН, ДВС-синдром.

Причинами смерти в контрольной группе (родств. ЛЛС) являлись такие, как развитие ОРДС (на 1-е п/о сутки) и инфекционные осложнения.

Сравнительная характеристика исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) групп реципиентов

В исследуемую группу вошли 22 реципиента, которым была произведена трансплантация РПД печени от посмертных доноров, в контрольную – 22 реципиента с трансплантатами правой доли от прижизненных родственных доноров. Сравнительная характеристика обеих групп отражена в табл. 4.

Таблица 4

Сравнительная характеристика реципиентов исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) групп

Параметр	Исследуемая группа (сплит-РПД)	Контрольная группа (родств. ПД)	Значение p
Возраст (ср. знач. ± станд. откл.), лет	21,9 ± 17,5	17,9 ± 12,5	0,39
Пол, муж/жен	9/13	11/11	0,55
Масса трансплантата (ср. знач. ± станд. откл.), г	1075,5 ± 127,4	670,5 ± 120,3	<0,001
Вес (ср. знач. ± станд. откл.), кг	45,9 ± 18,8	42,5 ± 17,5	0,53
Диагноз, n (%)			
АИГ	7 (31,7)	11 (50)	0,23
ЦП неясн. этиологии	5 (22,5)	3 (13,6)	0,44
Болезнь Вильсона	2 (9,1)	1 (4,6)	0,56
Гипероксалурия	2 (9,1)	0	0,15
ПСХ	1 (4,6)	3 (13,6)	0,30
Гепатит С	1 (4,6)	0	0,32
Алкогольный ЦП	1 (4,6)	1 (4,6)	>0,99
Болезнь Байлера	1 (4,6)	0	0,32
Муковисцидоз	1 (4,6)	0	0,32
Болезнь Кароли	1 (4,6)	3 (13,6)	0,30
MELD (ср. знач. ± станд. откл.)	15,6 ± 10,2	11,9 ± 8,5	0,19
Предшествующие операции на органах брюшной полости, n (%)	0	2 (9,1)	0,15

Реконструкция нижней полой вены во всех случаях в группе сплит-РПД осуществлялась по бикавальной методике, обвивным непрерывным швом. В группе родств. ПД кавальный анастомоз осуществлялся между культей нативной правой печеночной вены и правой печеночной веной трансплантата. Артериальная и портальная реконструкции не имели различий. В табл. 5 представлены послеоперационные осложнения в исследуемой и контрольной группах реципиентов.

Таблица 5

Послеоперационные осложнения у реципиентов исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группы

Осложнения	Исследуемая группа (сплит-РПД)	Контрольная группа (родств. ПД)	Значение p
Сосудистые, n (%)			
Тромбоз артерии	1 (4,6)	0	0,32
Тромбоз воротной вены	1 (4,6)	0	0,32
Венозная окклюзия	0	0	>0,99
Билиарные, n (%)			
Стриктура	2 (9,2)	0	0,15
Свищ	2 (9,2)	5 (23)	0,12
Хирургические, n (%)			
Внутрибрюш. кровотечение	2 (9,2)	0	0,15
Другие, n (%)			
ЖКК	1 (4,6)	0	0,317

Достоверной разницы в послеоперационных осложнениях в обеих группах не выявлено.

Динамика основных лабораторных показателей в послеоперационном периоде отражена в табл. 6.

Из табл. 6 видно, что контрольная и исследуемая группы отличаются степенью цитолитического синдрома в течение 1-й недели после трансплантации ($p = 0,002$; $p = 0,046$), это объясняется наличием более длительной холодовой ишемии, а также компрометацией портального кровоснабжения IV сегмента печени, что неизбежно при таком виде операций. Однако к 14-м суткам достоверного различия в выраженности цитолитического синдрома нет, а к 21-м суткам у абсолютного большинства реципиентов отмечается нормализации показателей. Неоднозначные результаты демонстрирует анализ значений ПТИ и МНО в динамике. Получена достоверная разница по уровню ПТИ на 7-е и 14-е послеопераци-

Таблица 6

Основные лабораторные показатели у реципиентов исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группы

Лабораторные показатели	После-операционные сутки	Исследуемая группа (сплит-РПД)	Контрольная группа (родств. ПД)	Значение p
АЛТ, МЕ/л	1	1424,2 ± 106,2	588,7 ± 106,2	**0,002**
	7	409,9 ± 149,7	251,4 ± 57,3	**0,046**
	14	158,5 ± 47,4	115,5 ± 31,4	0,150
	21	71,4 ± 27,8	52,4 ± 12,9	0,837
АСТ, МЕ/л	1	1435 ± 298,3	416,1 ± 82	**<0,001**
	7	263 ± 147,7	147,2 ± 32,6	0,719
	14	84,8 ± 36	64,1 ± 16,7	0,857
	21	52,5 ± 28,2	36,7 ± 8,1	0,347
Общий билирубин мкмоль/л	1	82,2 ± 33	104,2 ± 31,1	0,069
	7	52,2 ± 21,5	77,1 ± 28,5	0,203
	14	33,5 ± 13,8	59,5 ± 40,4	0,124
	21	23 ± 8,3	36,5 ± 17,7	0,493
ПТИ, %	1	64 ± 3,6	59,1 ± 3,4	0,114
	7	76,5 ± 4,6	69,5 ± 3,4	**0,025**
	14	80,7 ± 5	71 ± 3,2	**0,003**
	21	81 ± 4,6	72,9 ± 5,1	0,069
МНО	1	1,52 ± 0,11	1,26 ± 0,15	0,719
	7	1,25 ± 0,05	1,3 ± 0,09	0,195
	14	1,19 ± 0,05	1,26 ± 0,08	0,251
	21	1,15 ± 0,04	1,24 ± 0,16	0,705

онные сутки (p = 0,025; p = 0,003), что можно расценить как косвенное подтверждение гипотезы, высказанной (но не подтвержденной) выше, и это является отражением несколько более медленного восстановления функции трансплантата. В то же время не выявлено достоверных различий по уровню МНО в раннем послеоперационном периоде. При этом следует отметить, что ПТИ и МНО являются близкими друг к другу параметрами, так как оба являются производными протромбинового времени.

1 и 3-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов в исследуемой (сплит-РПД) и контрольной (родств. ПД) группах имела достоверную разницу (p = 0,046); выживаемость в исследуемой группе (сплит-РПД) составила 95 и 80% соответственно; в контрольной группе (группе родств. ПД) – 95 и 95% соответственно, (отражено на рис. 6).

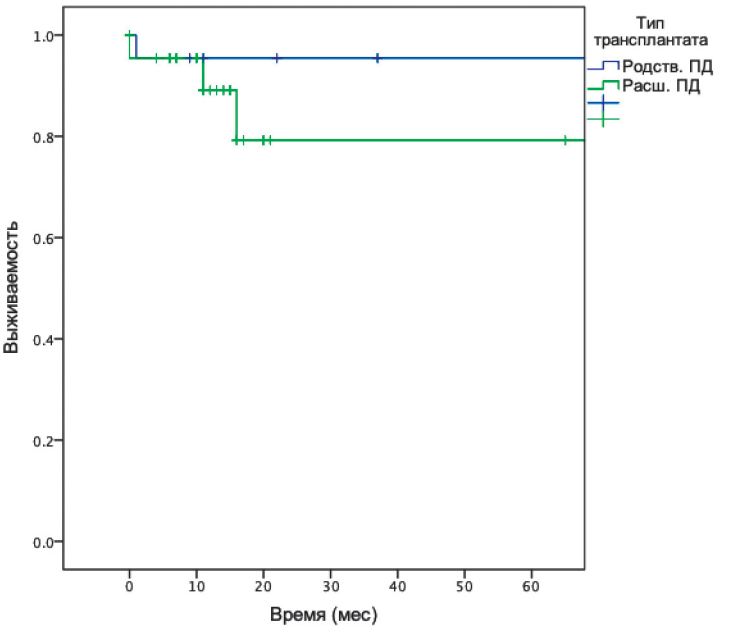


Рис. 6. **Общая выживаемость реципиентов и трансплантатов в исследуемой (с трансплантатом расширенной правой доли печени) и контрольной (с родственным трансплантатом правой доли печени) группах**

Причинами смерти в группе сплит-РПД являлись такие состояния, как выраженный гепатопульмональный синдром с развитием ОДН и последующей дисфункции трансплантата (на 19 п/о сутки); пневмония с развитием ОРДС (356 п/о сутки); прогрессирующая пневмоцистная пневмония (450-е п/о сутки). В контрольной группе (родств. ПД) смерть произошла лишь в одном случае, в исходе желчного затека с развитием перитонита. Смерть наступила на 40-е сутки после трансплантации в результате прогрессирования СПОН в условиях ОРИТ.

В нашей серии 1, 3, 5-летняя выживаемость реципиентов, перенесших сплит-трансллнтацию печени, составила 86,4; 81,8; 79,6% соответственно, что демонстрирует достаточно хорошие результаты. Ниже приведена табл. 7, в которой суммированы данные актуальных зарубежных исследований.

Так, опираясь на представленные выше мировые данные можно с уверенностью сказать, что результаты по выживаемости и осложнениям в представленной серии сопоставимы с результатам ведущих трансплантологических центров США и Европы.

Таблица 7

Данные крупных мировых исследований в области сплит-трансплантации печени

Транспл. центр	Общ. кол-во	*Ex / In situ*	Выживаемость реципиентов в годах, %				Осложнения, %					
			Взрослые		Дети		Билиарные		Сосудистые		ПНТ	
			1	3	1	3	В	Д	В	Д	В	Д
К.У. / Сан-Франциско / 1993–2010	106	79/27	93	–	84	–	18	17	7	11	1	1
Аргентина / 2009–2012	111	100/11	84	78	83	83	18	26	8	12	1	1
К.У. / Лос-Анджелес / 1993–2006	181	–	72	65	81	80	4,2	2,7	4,2	9,2	6	8
Госпиталь Королевы Елизаветы / Бирмингем / 2000–2012	315	307/8	83	80	83	80	25	13	19	12	–	–
МЦИ / Северная Италия	382	0/382	78	71	–	–	17,6	–	18,4	–	3	–
НМИЦ ТИО / Россия	44	6/12	95	80	78	78	18,4	18	9,2	18	0	0

Примечание. К.У. – Калифорнийский университет; МЦИ – мультицентровое исследование; ПНТ – первично нефункционирующий трансплантат.

Выводы

1. Разработан алгоритм отбора посмертных доноров для проведения разделения печени с получением двух функциональных трансплантатов, включающий в себя три основных этапа – анамнестические данные, лабораторные/инструментальные критерии и интраоперационная оценка.
2. Оптимизирована хирургическая техника разделения печени на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю, при которой общий ствол печеночной артерии и воротной вены сохраняется с трансплантатом расширенной правой доли, что не является неблагоприятным фактором при сосудистой реконструкции у реципиентов левостороннего латерального сектора, но позволяет избежать трудностей при сосудистой реконструкции у реципиентов расширенной правой доли. Разделение печени *in situ* обеспечивает точное определение сосудистых и билиарных структур, минимизирует риски кровопотери после реперфузии трансплантата. Трансумбиликальный подход является оптимальной техникой разделения печени на левый латеральный сектор и расширенную правую долю.
3. Степень ишемически-реперфузионного синдрома в исследуемой группе реципиентов левостороннего латерального сектора в первые сутки достоверно выше ($p = 0,029$), однако к 14-м суткам уровень трансаминаз в исследуемой группе не отличается от контрольной группы левостороннего латерального сектора ($p = 0,837$). Показатели коагулограммы, в частности, МНО у реципиентов исследуемой группы ЛЛС достоверно хуже в течение первой послеоперационной недели ($p = 0,003$ и $0,045$ на 1-е и 7-е п/о сутки соответственно). Частота сосудистых, билиарных, инфекционных и других хирургических осложнений достоверно не различалась, так же как и выживаемость в течение 1-го и 3-го года после трансплантации (77,5 и 77,5% против 88 и 77,5% соответственно; $p = 0,148$).
4. Степень ишемически-реперфузионного синдрома в исследуемой группе реципиентов с трансплантатом расширенной правой доли в течение первой недели после трансплантации достоверно выше ($p = 0,002$ и $0,046$ на 1-е и 7-е п/о сутки соответственно), однако к 14-м суткам достоверного различия в выраженности синдрома нет ($p = 0,15$), а к 21-м суткам уровень трансаминаз снижается до референсных значений и не отличается от контрольной группы реципиентов с родственным трансплантатом правой доли печени ($p = 0,837$). Показатели коагулограммы у реципиентов исследуемой группы (сплит-РПД) достоверно лучше в течение первых двух послеоперационных недель ($p = 0,025$ и $p = 0,003$ на 7-е и 14-е п/о сутки

соответственно), а к 21-м послеоперационным суткам стабилизируются до референсных значений. Частота сосудистых, билиарных и других хирургических осложнений между двумя группами достоверно не различалась. Выживаемость в течение 1-го и 3-го года после трансплантации достоверно ниже в исследуемой группе реципиентов с трансплантатом расширенной правой доли, в отличие от реципиентов с родственными трансплантатами правой доли (95 и 80% против 95 и 95% соответственно; p = 0,046).

5. Результаты одно-, трех-, пятилетней выживаемости реципиентов после сплит-трансплантации печени составили 86,4; 81,8; 79,6%.

Практические рекомендации

1. На этапе селекции донора для проведения сплит-трансплантации печени необходим комплексный подход с соблюдением всех критериев разработанного алгоритма.
2. С целью визуализации сосудистой анатомии органа для определения возможности разделения печени на два функциональных трансплантата, на этапе селекции необходимо выполнить компьютерную томографию с внутривенным контрастированием.
3. Перед включением в лист ожидания органов от посмертных доноров, реципиенты должны быть полностью проинформированы, как о потенциальных преимуществах фрагментированного трансплантата (для сплит-трансплантации используются идеальные доноры), так и о возможных осложнениях/рисках, связанных с наличием таких трансплантатов.
4. При планировании сплит-трансплантации печени требуется прогнозирование времени холодовой ишемии, которое должно составлять менее 8 часов, однако при определенных условиях (молодой возраст донора, минимальное количество вазопрессорной поддержки, референсные значения лабораторных показателей) допускается более длительное прогнозирование холодовой ишемии до 11 часов.
5. Окончательное решение о проведении сплит-трансплантации печени принимается интраоперационно, после визуальной оценки состояния паренхимы и сосудистой анатомии органа.
6. При подготовке реципиента к операции, с целью снижения периоперационных осложнений, необходимо максимально скомпенсировать течение болезни, а также уделить большое внимание нутритивному статусу, в частности, у детей с весом менее 5 кг, необходимо увеличить массу тела, минимум до 6–7 кг.
7. При разделении целого трансплантата печени на левосторонний латеральный сектор и расширенную правую долю, необходимо согла-

совать с каждой трасплантационной бригадой, уровень пересечения сосудов, с целью исключения возможных интраоперационных трудностей при выполнении сосудистой реконструкции. По возможности, необходимо оставить длинные сосуды с трансплантатом расширенной правой доли.

8. После разделения паренхимы печени и пересечения желчного протока, отмывку трансплантатов следует выполнять через канюлю, установленную в аорте. После отмывки печени, трансплантат левостороннего латерального сектора эксплантировать путем пересечения левой ветви воротной вены, левой печеночной артерии и левой печеночной вен.
9. При реваскуляризации трансплантата и невозможности использования нативных сосудов реципиента, ввиду их недостаточной длины, повреждением сосудистой стенки (например, при ретрансплантации), а также отсутствия необходимой длины сосудов трансплантата – возможно использование сосудистых графтов, изъятых у того же посмертного донора.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Джанбеков Т.А., Монахов А.Р., Цирульникова О.М., **Латыпов Р.А.**, Миронков Б.Л., Готье С.В. Ургентная трансплантация доли печени от АВ0-несовместимого донора пациентке с исходно высоким титром антигрупповых антител и предшествующим хирургическим вмешательством // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 34–40.
2. Умрик Д.В., Цирульникова О.М., Милосердов И.А., **Латыпов Р.А.**, Егорова Е.Т. Опыт эффективной противовирусной терапии у реципиента печени с возвратной HCV-инфекцией 1-го генотипа // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 54–60.
3. Цирульникова О.М., Умрик Д.В., Милосердов И.А., Егорова Е.Т., **Латыпов Р.А.** Эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом хронического гепатита С 1-го генотипа после трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 61–68.
4. Готье С.В., **Латыпов Р.А.**, Монахов А.Р. Хирургические аспекты сплит-трансплантации печени: обзор литературы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – № 3. – С. 7–17.
5. Zhilkin, I.; Tsirulnikova, O.; Monakhov, A.; Pashkova, I.; Silina, O.; Gautier, S.; Meshcheryakov, S.; **Latypov, R.** Cytomegalovirus Infection After Transplantation in Pediatric Liver Recipients // Transplantation. – 2018. – Vol. 102. – P. S358.

6. Gautier, S.; Monakhov, A.; Kornilov, M.; T.; Dzhanbekov, T.; **Latypov, R**.; Khizroev, Kh.; Kruglov, D.; Pashkova, I.; Voskanov, M.; Semash, K.; Silina, O. Surgical Aspects of Split Liver Transplantation // Transplantation. – 2018. – Vol. 102. – P. S911.

Список используемых сокращений

АИГ	– аутоиммунный гепатит
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ЖКК	– желудочно-кишечное кровотечение
ИМТ	– индекс массы тела
ЛД	– левая доля
ЛЛС	– левосторонний латеральный сектор
МНО	– международное нормализованное отношение
НПВ	– нижняя полая вена
ОБП	– органы брюшной полости
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПД	– правая доля
П/О	– послеоперационный
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПСХ	– первичный склерозирующий холангит
РПД	– расширенная правая доля
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
ЦП	– цирроз печени
CUSA	– кавитационный ультразвуковой хирургический аспиратор (Cavitation Ultrasound Surgical Aspirator)
Global observatory on donation and transplantation	– Всемирный трансплантационный регистр
GRWR	– отношение массы трансплантата к массе тела реципиента (выражается в процентах) (graft-to-recipient weight ratio)
HLA	– лейкоцитарный антиген человека
MELD	– модель для оценки терминальной стадии заболевания печени у взрослых (Model of End-Stage Liver Disease)

PDS (полидиоксанон) – монофиламентный синтетический рассасывающийся шовный материал
PELD – модель для оценки терминальной стадии заболевания печени у детей (Pediatric End-Stage Liver Disease)
UNOS – Объединенная сеть по обмену органами в США (United Network for Organ Sharing)

РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У РЕЦИПИЕНТОВ ЛЕГОЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ: ОСЛОЖНЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ

Пашков И.В., Попцов В.Н.

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

Трансплантация легких является эффективным хирургическим методом лечения пациентов с заболеваниями легких в терминальной стадии дыхательной недостаточности [Левашов Ю.Н. и соавт., 1991; Яблонский П.К. и соавт., 2007; Weill D. et al., 2015]. Согласно регистру Международного общества трансплантации сердца и легких, по состоянию на 2016 год в мире выполнено более 60 000 трансплантаций легких [Yusen R. et al., 2016]. Большая часть, около 39 000, выполнено в США, где ежегодно проводится около 2500 таких операций [unos.org, 2019]. К концу 2018 года количество трансплантаций легких, выполненных в Российской Федерации, составило 126, однако число пациентов, нуждающихся в наблюдении и постановке в лист ожидания, значительно выше [Готье С.В. и соавт., 2018].

Продолжительность жизни после трансплантации легких варьирует в зависимости от показаний, исходного статуса, объема операции и развития осложнений после трансплантации [Yusen R. et al., 2016; Thabut G. et al., 2017]. Наибольшее количество осложнений возникает в раннем послеоперационном периоде, который имеет ряд особенностей при сравнении с трансплантацией других солидных органов [Rogers C.A. et al., 2005; Banga A. et al., 2018]. Специфика обусловлена травматичностью, продолжительностью оперативного вмешательства, специальными методами анестезиологического пособия и протезирования витальных функций в интра- и периоперационном периоде; непосредственным контактом трансплантата с окружающей средой в ходе акта дыхания; исходным инфицированием ряда реципиентов высоковирулентной полирезистентной микрофлорой; наличием, степенью выраженности и уровнем компенсации сопутствующих заболеваний и коморбидных состояний.

Несмотря на значительные достижения в области хирургической техники и периоперационного ведения реципиентов донорских органов, актуальной задачей остается оптимизация методов ведения пациентов на всех этапах до- и посттрансплантационного периода, включающих, в том числе, методы объективной оценки особенностей основного заболевания и послеоперационного течения, прогнозирование и раннюю диагностику осложнений, таргетную терапию.

В последние годы большое внимание уделяется исследованию молекулярно-генетических маркеров (микроРНК) как потенциальных индикаторов осложнений и возможных мишеней терапии в клинической трансплантологии [Шевченко О.П. и соавт., 2017; Hamdorf M. et al., 2017; Zahed S.Z. et al., 2017]. Установлено, что имеет место изменение экспрессии отдельных видов микроРНК у реципиентов донорских органов при развитии посттрансплантационных осложнений, однако этот вопрос изучен недостаточно, и лишь единичные исследования посвящены трансплантации легких [Zhang W. et al., 2013; Wang D. et al., 2014; Xu Z. et al., 2015].

В медицинской научной литературе сохраняется дефицит информации об особенностях и вариантах течения раннего послеоперационного периода как наиболее сложного этапа лечения и реабилитации пациентов после трансплантации легких.

Цель исследования

На основании изучения особенностей течения и факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений, определить подходы к оптимизации тактики ведения реципиентов легочного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде.

Задачи исследования

1. Проанализировать варианты течения раннего послеоперационного периода у реципиентов в зависимости от исходного заболевания, интра- и периоперационных факторов.
2. Изучить характер и частоту послеоперационных осложнений у реципиентов легких.
3. Проанализировать факторы, влияющие на развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации легких.
4. Оценить уровень экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339 и miR-424) у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью и у реципиентов легких с позиций потенциальной значимости для диагностики посттрансплантационных осложнений.

5. Сформулировать основные принципы ведения раннего послеоперационного периода у реципиентов донорских легких.

Научная новизна исследования

Изучено течение и рассмотрены причины развития осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации легких. Впервые описаны и классифицированы характер и выраженность спаечного процесса в плевральных полостях реципиента легких и их влияние на течение раннего послеоперационного периода и непосредственные результаты трансплантации легких.

Изучена и описана макроскопическая картина процесса репарации в области бронхиального анастомоза и на протяжении бронхиального дерева трансплантата.

Проанализированы факторы, влияющие на развитие нежелательных событий после трансплантации легких, и их вклад в течение раннего послеоперационного периода.

Новыми являются данные о характере изменений профиля экспрессии микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339, miR-424) у реципиентов легких. Впервые обнаружена повышенная экспрессия miR-27 и miR-101 до и в раннем периоде после трансплантации и установлен факт нормализации этих показателей в отдаленные сроки.

Впервые выявлена связь величины экспрессии в плазме крови пациентов микроРНК miR-27, miR-101, miR-142 и miR-339 с муковисцидозом и инфекцией трахеобронхиальных путей.

На основании исследования и наблюдения реципиентов легких сформулированы принципы ведения раннего послеоперационного периода у реципиентов донорских легких.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан комплексный мультидисциплинарный подход принятия решений при различных вариантах течения раннего послеоперационного периода после трансплантации легких, направленный на профилактику осложнений и улучшение непосредственных и отдаленных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. У реципиентов легочных трансплантатов выраженность и характер плевропульмональных сращений определяют технические сложности при удалении нативных легких, продолжительность операции, и влияют на объем кровопотери, но не являются определяющим фактором риска осложненного течения раннего послеоперационного периода.

2. Дефицит массы тела и хроническое инфицирование бронхиального дерева полирезистентной грамотрицательной флорой, включая *Burkholderia cepacia complex* в отсутствие сепсиса, не являются статистически значимыми факторами риска отягощенного течения раннего послеоперационного периода у реципиентов легочных трансплантатов.
3. Использование ЭКМО при выполнении трансплантации легких и в раннем послеоперационном периоде обеспечивает гемодинамическую стабильность и минимизацию реперфузионной травмы и проявлений ранней дисфункции легочных трансплантатов, однако повышает риск геморрагических и сосудистых осложнений и коррелирует с частотой развития ОПН.
4. Профиль экспрессии микроРНК у потенциальных реципиентов легких и в раннем периоде после трансплантации отличается от такового у здоровых лиц; данные о величине экспрессии микроРНК-101 могут иметь диагностическую значимость при наблюдении за течением посттрансплантационного периода у реципиентов легких. Измерение экспрессии микроРНК-27, микроРНК-101, микроРНК-142 и микроРНК-339 может быть целесообразно при муковисцидозе и инфекции трахеобронхиальных путей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных исследований, использованием современных методов исследования и методов статистической обработки. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких». Апробация работы состоялась 29 августа 2019 года на заседании объединенной конференции научных, клинических отделений и лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова), кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Основные результаты работы доложены и обсуждены на междисциплинарной научной конференции молодых ученых НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва, 24.05.2019); межрегиональной научно-практической конференции «Ак-

туальные вопросы трансплантологической помощи», (Саратов, 6 июня 2019 г.); научно-практической конференции «Звезды трансплантологии на Байкале» (Иркутск, 26–27 августа 2019 г.); на V Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 11–13 сентября 2019 г.).

Внедрение в практику результатов исследования

Основные положения и результаты исследования внедрены в практическую работу хирургического отделения № 3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России; работу хирургического торакального отделения № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; в программу обучения кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета 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

Работа основана на анализе 60 ортотопических трансплантаций легких (ТЛ), выполненных в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова за период с сентября 2014-го по июнь 2019 года. Среди оперированных пациентов было 36 мужского и 24 женского пола в возрасте от 10 до 74 (35 ± 15) лет, из них 6 детей: 3 мужского и 3 женского пола в возрасте от 10 до 17 (14 ± 2,5) лет. Заболевания, послужившие показанием к трансплантации легких, перечислены в таблице.

Таблица

Заболевания реципиентов легочных трансплантатов

Диагноз	n (из них дети)
Муковисцидоз	21 (4)
Хроническая обструктивная болезнь легких	10
Первичная легочная гипертензия	9 (1)
Легочный фиброз в исходе интерстициальных заболеваний	6 (1)
Идиопатический легочный фиброз	5
Лимфангиолейомиоматоз	4
Эмфизема легких в исходе альфа1-АТ недостаточности	2
Бронхоэктатическая болезнь	2
Первичная эмфизема легких	1
Всего	60

В рамках предоперационного обследования всем пациентам выполняли общеклинические и инструментальные исследования по принятому протоколу обследования потенциальных реципиентов легких. ТЛ проводили по стандартной методике с формированием телескопического анастомоза: в 54 наблюдениях была выполнена двусторонняя последовательная трансплантация легких, в том числе одна трансплантация долей и одна симультантная трансплантация легких и печени; 6 реципиентов перенесли однолегочную трансплантацию.

16 реципиентов имели в анамнезе хирургические вмешательства на органах грудной клетки по поводу основного заболевания: дренирующие вмешательства на плевральных полостях (n = 4); химические и хирургические плевродезы (n = 3); видеоторакоскопические биопсии (n = 3); видеоторакоскопические и видеоассистированные резекции (n = 2); резекции легких различного объема, выполненные торакотомным доступом (n = 2); атриосептостомия (n = 2).

В исследованной группе реципиентов усредненный показатель ИМТ составил 20 ± 3,31. Распределение пациентов в зависимости от показателя ИМТ и диагноза отражено на рис. 1.

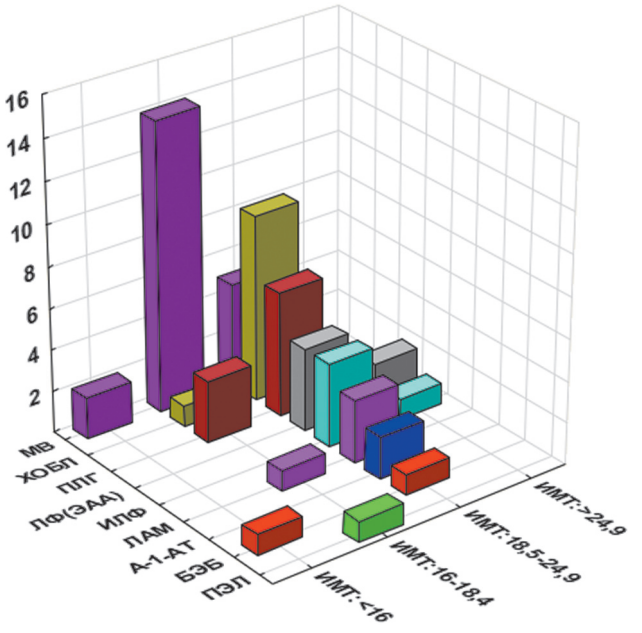


Рис. 1. **Распределение реципиентов донорских легких в зависимости от исходного диагноза и показателя ИМТ**

Подавляющее большинство реципиентов, имевших ИМТ ниже оптимального (<18,5), представлено пациентами с муковисцидозом.

Исследуемая категория реципиентов характеризовалась хроническим инфицированием высоковирулентной полирезистентной грамотрицательной флорой. В 19 случаях было известно о хроническом инфицировании трахеобронхиального дерева Pseudomonas aeruginosa, в 4 случаях – в ассоциации с *Burkholderia cepacia complex* (BCC). Общее количество пациентов с BCC составило 6 больных. В одном случае наблюдалась ассоциация с аспергилезом, в 3 наблюдениях диагностирована контаминация *Achromobacter xylosoxidans*, в одном случае – MRSA.

В 34 случаях (56,7%) операция проводилась в условиях вспомогательного кровообращения, дополненного экстракорпоральной оксигенацией: периферическое ВА ЭКМО (n = 30); центральное ВА ЭКМО (n = 3); ИК (n = 1).

Для выявления особенностей экспрессии микроРНК (miR) у потенциальных реципиентов легких, а также у реципиентов легочных трансплантатов, были обследованы 34 пациента. Среди них 16 пациентов с терминальной стадией хронических заболеваний легких в возрасте от 4 до 74 лет (в среднем 36 ± 18), среди которых двое детей (12,5%) – девочки 4 и 14 лет, а также 14 взрослых пациентов от 21 до 74 (40 ± 16) лет, 6 (42,9%) мужчин и 8 женщин. Основными заболеваниями, послужившими причиной развития тяжелой дыхательной недостаточности, являлись: муковисцидоз (n = 5), идиопатическая легочная артериальная гипертензия (n = 4), легочный фиброз различной этиологии (идиопатический легочный фиброз – 1; легочный фиброз в исходе экзогенного аллергического альвеолита – 1; постлучевой легочный фиброз – 1), лимфангиолейомиоматоз (n = 2), гистиоцитоз (n = 1) и эмфизема легких (n = 1).

Кроме того, проанализированы данные 18 реципиентов легких в возрасте от 10 до 59 лет (в среднем 33 ± 17), которым была осуществлена пересадка донорских легких. Среди них четверо детей (22,2%) – трое мальчиков 10, 13 и 17 лет и девочка 14 лет; а также 14 взрослых пациентов от 18 до 59 (38 ± 15) лет, из которых 9 (64,3%) мужчин и 5 женщин. Заболеваниями, послужившими причиной развития дыхательной недостаточности и определившими показания к трансплантации, были муковисцидоз (n = 8), хроническая обструктивная болезнь легких ХОБЛ (n = 5), легочная артериальная гипертензия (n = 2), легочный фиброз (n = 3). Группу сравнения составили 12 здоровых лиц. Средний возраст и соотношение мужчин и женщин в группе сравнения не отличались от таковых в основной группе.

Результаты исследования

Течение раннего послеоперационного периода у 22 пациентов (36,7%) протекало без значимых клинических событий. Медиана продолжительности госпитализации в отсутствие послеоперационных осложнений

составила 22 [19; 28] дня. У 38 пациентов (63,3%) в течение периода наблюдения имело место, по меньшей мере, одно осложнение; медиана продолжительности госпитализации составила 32,5 [26; 51] дня.

Интраоперационные осложнения развились в 6 случаях: ДВС (n = 3); кровотечение (n = 1); перфорация пищевода (n = 1); перфорация правого предсердия (n = 1). Во всех случаях массивная интраоперационная кровопотеря, приводящая к развитию ДВС, носила продолжающийся характер, обусловливающий показания к реторакотомиии. В нашей серии наблюдений массивная интраоперационная кровопотеря с развитием ДВС-синдрома являлась фатальным осложнением.

Предпосылкой для развития как интраоперационного, так и послеоперационного внутригрудного кровотечения было сочетание спаечного процесса разной степени выраженности в плевральных полостях реципиента и состояния медикаментозной гипокоагуляции, ассоциированного с применением методов вспомогательного кровообращения.

С целью систематизации характера и распространенности плевропульмональных спаек разработана и внедрена в практику собственная классификация:

0-я степень (отсутствие спаечного процесса): плевропульмональные сращения отсутствуют либо представлены единичными рыхлыми, легко разделяемыми спайками.

1-я степень (минимальный спаечный процесс): представлен единичными плотными спайками на минимальной площади либо рыхлыми, легко разделяемыми спайками на ограниченной площади в проекции 1–3 сегментов, не ограничивающими подвижность органа.

2-я степень (умеренный спаечный процесс): плотные спайки в проекции 1–3 сегментов либо плоскостные спайки в проекции 3–6 сегментов, значимо затрудняющие выведение легкого в торакотомную рану.

3-я степень (выраженный спаечный процесс): множественные плотные либо плоскостные спайки на площади в проекции 6–9 сегментов легкого, делающие невозможным выведение легкого в рану.

4-я степень (тотальный спаечный процесс): плотные плоскостные спайки, занимающие всю поверхность плевры, затрудняющие выполнение торакотомии, разведение торакотомной раны и экспозицию области операции.

Распространенность спаечного процесса в исследованной группе реципиентов представлена на рис. 2.

В раннем послеоперационном периоде у реципиентов легких наиболее часто развивались такие осложнения, как: острая почечная недостаточность (30%); внутригрудное кровотечение (25%); инфекционные осложнения (23%); нарушения сердечного ритма (10%); парез диафрагмы (8,3%); несостоятельность бронхиального анастомоза (6,7%).

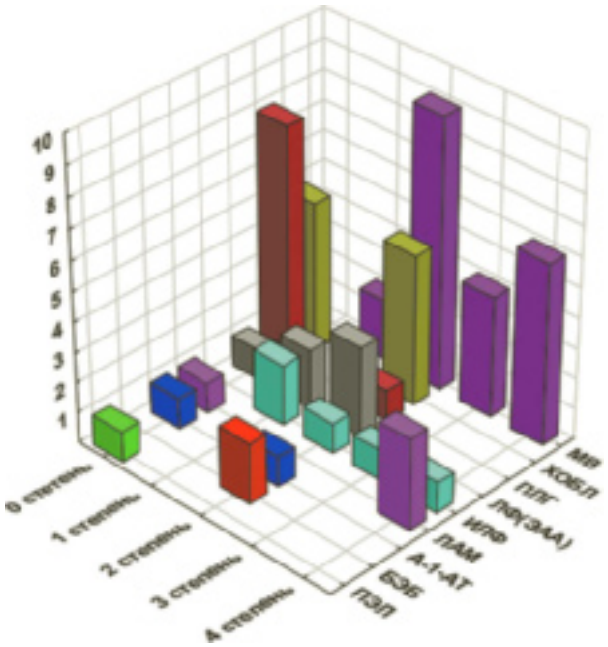


Рис. 2. **Распространенность и выраженность спаечного процесса в зависимости от исходного заболевания**

Оценка перитрансплантационных факторов, потенциально влиявших на результаты трансплантации легких

С целью оценки влияния параметров периоперационного периода на вероятность развития осложнений и неблагоприятных исходов в ранние сроки после трансплантации легких проанализированы следующие показатели предтрансплантационного статуса: дефицит массы тела (ИМТ <18,5); наличие хронического инфицирования высоковирулентной полирезистентной флорой; наличие спаечного процесса и степень его выраженности в плевральных полостях реципиента; наличие показаний к проведению продленного ВА ЭКМО.

При оценке роли продолжительности операции, следовательно – сроков ишемии легочного трансплантата как фактора риска осложненного течения раннего послеоперационного периода, установлено достоверное возрастание частоты развития внутригрудных кровотечений ($p = 0,004$) и острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии ($p = 0,035$).

Не выявлено достоверного возрастания частоты развития раневых осложнений ($p = 0,76$), несостоятельности бронхиальных анастомозов ($p = 0,81$), частоты развития гнойных бронхитов и пневмоний трансплантата ($p = 0,69$), развития эпизодов мерцательной аритмии ($p = 0,917$) и разви-

тия пареза диафрагмы (p = 0,382) в зависимости от продолжительности операции.

Характер выполнения трансплантации (одно-, двулегочная) не оказывал статистически значимого влияния на продолжительность госпитализации (p = 0,129), длительность ИВЛ (p = 0,135), частоту развития осложнений (p = 0,375) и летальность в раннем послеоперационном периоде (p = 0,71), но имели место статистически значимые различия в объемах интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии (p = 0,039) и продолжительности пребывания в отделении реанимации (p = 0,006), что, по-видимому, было связано с исходно более благоприятным прогнозом и сохранным состоянием пациентов – кандидатов на однолегочную трансплантацию.

В мировой литературе мнение о влияние дефицита массы тела на течение послеоперационного периода носит противоречивый характер: с одной стороны, результаты отдельных исследований [Snell G.I. et al., 1998; Celli B.R. et al., 2004] демонстрируют высокую частоту развития осложнений и летальности в послеоперационном периоде у пациентов с недостатком веса, с другой стороны, в положениях консенсуса международного общества трансплантации сердца и легких по отбору реципиентов легких [Weill D. et al., 2015] этот вопрос освещен недостаточно четко и ограничивается формулировкой относительных противопоказаний при низких функциональных резервах и недостаточном реабилитационном потенциале, что может соответствовать состоянию недостатка и дефицита массы тела.

В нашем исследовании установлено отсутствие статистически достоверного влияния низкого индекса массы тела (ИМТ <18,5) на развитие неблагоприятных событий (p = 0,86) и неблагоприятного исхода (p = 0,68) раннего послеоперационного периода после ТЛ. Продолжительность операции (p = 0,286); ИВЛ (p = 0,53); ЭКМО (p = 0,72); длительность пребывания в отделении реанимации (p = 0,54) и продолжительность госпитализации после операции (p = 0,79) не имели статистически достоверных отличий при сравнении с реципиентами с нормальными показателями ИМТ.

При сравнительном анализе предтрансплантационного статуса по факту наличия хронического инфицирования высоковирулентной полирезистентной грамотрицательной флорой пациенты с муковисцидозом (в том числе и ВСС) не являются группой повышенного риска неблагоприятного исхода (p = 0,727) в связи с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде (p = 0,577).

Достоверно большая продолжительность операции у пациентов с хроническим инфицированием объясняется тем, что в 90% случаев у данной группы пациентов имел место спаечный процесс 2–4 степени (рис. 3).

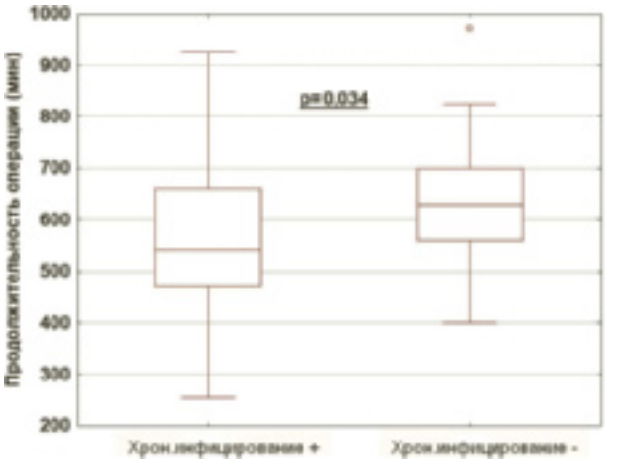


Рис. 3. **Продолжительность операции в зависимости от наличия хронического инфицирования**

Статистически достоверных различий других параметров течения раннего послеоперационного периода – продолжительности ИВЛ (p = 0,94); ЭКМО (p = 0,69); длительности пребывания в отделении реанимации (p = 0,88) и продолжительности госпитализации после операции (p = 0,49) – выявлено не было.

Как уже было отмечено ранее, спаечный процесс в плевральных полостях реципиента, формирующийся в результате персистенции инфекции, влияет на продолжительность операции. Результаты нашего исследования демонстрируют правомерность данного утверждения вне зависимости от причин развития спаечного процесса от 2-й степени и выше (рис. 4).

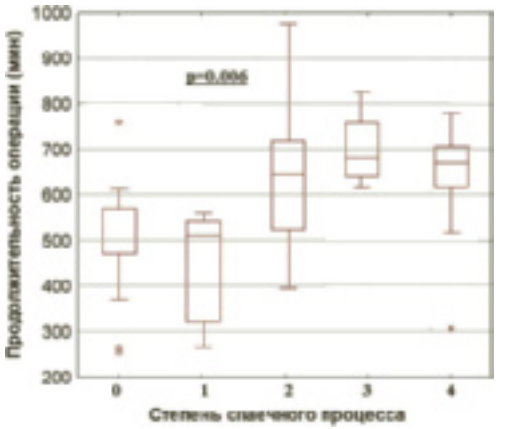


Рис. 4. **Продолжительность операции в зависимости от степени спаечного процесса**

Данные о влиянии спаечного процесса в плевральных полостях, анамнеза перенесенных инвазивных вмешательств на органах грудной клетки и плевральных полостях на течение послеоперационного периода, полученные в настоящей работе, согласуются с результатами других исследователей [Omarar M. et al., 2016; Inci I. et al., 2018] и демонстрируют отсутствие статистически достоверного влияния на развитие осложнений (p = 0,51), неблагоприятный исход раннего послеоперационного периода (p = 0,68), сроки лечения (p = 0,247) и продолжительности протезирования функции дыхания после операции с использованием ЭКМО (p = 0,861) и ИВЛ (p = 0,397).

Группа пациентов, потребовавшая применения методов поддержки кровообращения и экстракорпоральной оксигенации, характеризовалась худшими показателями основных параметров, характеризующих течение послеоперационного периода (рис. 5).

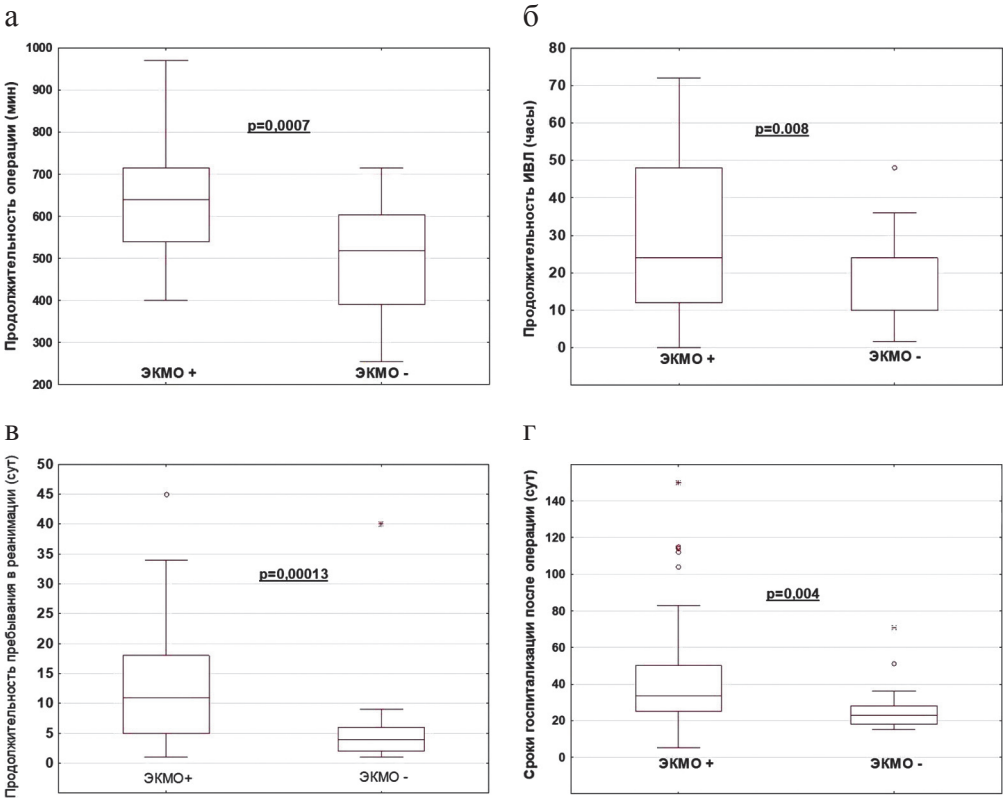


Рис. 5. **Сравнительный анализ продолжительности операции (а), искусственной вентиляции легких (б), пребывания в реанимации (в) и сроков госпитализации (г) после трансплантации легких у пациентов, оперированных в условиях ЭКМО и без ЭКМО**

а б

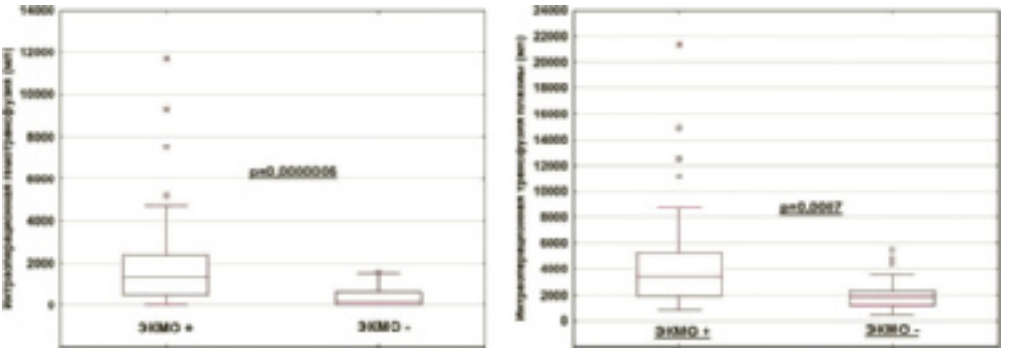


Рис. 6. **Сравнительный анализ объема интраоперационного кровезамещения: крови (а), плазмы (б) в зависимости от применения ЭКМО**

Установлена статистически достоверная разница в объемах интраоперационной гемотрансфузии и трансфузии компонентов крови, что объясняется проведением операции в условиях медикаментозной гипокоагуляции и объемами кровопотери на этом фоне (рис. 6).

Развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,018$), в частности – геморрагических ($p = 0,008$) и описанных специфических сосудистых осложнений; а также статистически большая потребность и продолжительность проведения заместительной почечной терапии ($p = 0,009$) у пациентов, статистически достоверно совпадали с проведением трансплантации легких в условиях ВА ЭКМО.

Сказанное выше касалось также всех случаев послеоперационных внутригрудных кровотечений. В 11 случаях (72,3%) внутригрудное кровотечение потребовало проведения реторакотомии. В трех случаях вмешательства носили повторный характер. В 5 наблюдениях проводилась консервативная терапия с положительным эффектом. Летальных исходов среди получавших консервативную терапию по поводу внутригрудного кровотечения не было.

Полученные результаты объясняются исходно более тяжелым состоянием реципиентов, потребовавших механической поддержки кровообращения и ЭКМО. Использование механической поддержки кровообращения, с одной стороны, позволяло добиться стабилизации состояния пациентов, в то же время усложняло хирургические манипуляции и, в свою очередь, оказывало влияние на интраоперационные факторы риска и в раннем послеоперационном периоде.

Результаты настоящего исследования показали, что большинство нежелательных событий в разной степени влияли на функцию трансплан-

тированных легких. Согласно консенсусу Международного общества трансплантации сердца и легких 2016 года [Snell G.I. et al. 2017], оценка первичной функции легочных трансплантатов осуществляется в динамике до 72 часов с момента реперфузии второго легкого на основании расчета респираторного индекса (отношение парциального давления кислорода (PaO_2) в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой газо-воздушной смеси аппарата ИВЛ (FiO_2) >40%) и по результатам рентгенографии органов грудной клетки (наличие альвеолярного отека легких).

Клиническая картина ранней дисфункции легочного трансплантата проявлялась в потребности в продленной искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Учитывая рекомендации международного общества трансплантации сердца и легких, оценка первичной функции трансплантата в нашей серии наблюдений была возможна только в случае проведения двусторонней трансплантации (n = 53). В то же время у пациентов, перенесших превентивное или интраоперационное использование ЭКМО с ее продленным функционированием в послеоперационном периоде, оценка индекса оксигенации с целью определения степени первичной дисфункции, также не имела смысла.

В связи с этим специального исследования мероприятий по оценке «первичной дисфункции» не проводилось. Наблюдение за пациентами прежде всего подразумевало оценку оксигенирующей функции, по мере восстановления которой решался вопрос о переходе на самостоятельное дыхание. Следует отметить отсутствие интраоперационной летальности в изученной группе реципиентов; летальные исходы в раннем послеоперационном периоде не связаны с функцией легочного трансплантата.

Восстановление функции легочного трансплантата наблюдалось у всех реципиентов, за исключением случаев ранней летальности, когда судить о восстановлении функции трансплантата не представлялось возможным.

Исследование экспрессии микроРНК при трансплантации легких

Исследование экспрессии сигнальных молекул – микроРНК было предпринято с позиции их потенциальной значимости как молекулярно-генетических маркеров осложнений у реципиентов легочных трансплантатов.

Анализ уровней экспрессии исследуемых микроРНК у потенциальных реципиентов легких показал отсутствие гендерных различий. Установлено, что экспрессия miR-27, miR-101, miR-142 и miR-339 была выше, чем у здоровых лиц, как у потенциальных реципиентов, так и у реципиентов в ранние сроки после трансплантации. Более того, у реципиентов в

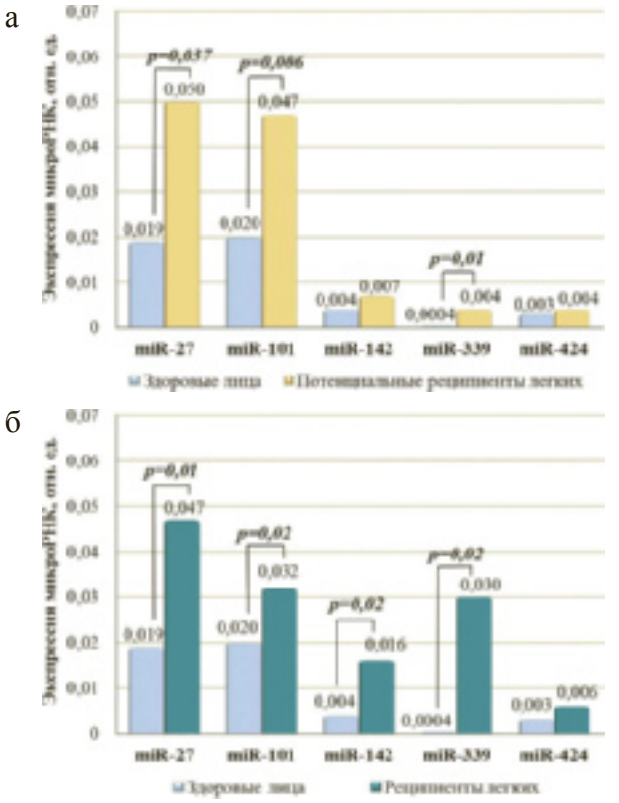


Рис. 7. **Экспрессия микроРНК (miR-27, miR-101, miR-142, miR-339, miR-424) у реципиентов легких до (а) и после (б) трансплантации**

отдаленные сроки после трансплантации легких только один параметр оставался выше, чем у здоровых (mir-339), т. е. трансплантация легких приводила к постепенной нормализации экспрессии исследуемых микроРНК (рис. 7).

При анализе возможной связи экспрессии микроРНК с инфекцией трахеобронхиальных путей установлено, что экспрессия miR-101 у потенциальных реципиентов с муковисцидозом, как и у страдающих прочими заболеваниями легких, значимо выше, чем у здоровых лиц ($p = 0,01$ и $p = 0,03$ соответственно). Уровень экспрессии miR-27 у пациентов с муковисцидозом был выше в сравнении как со здоровыми лицами, так и с остальными потенциальными реципиентами.

Сравнение индивидуальных значений экспрессии отдельных микроРНК у пяти потенциальных реципиентов с муковисцидозом и инфекцией трахеобронхиальных путей и двух реципиентов с исходным диагнозом муковисцидоз и инфекцией на 26-е и 33-и сутки после трансплантации позволило выявить различия в экспрессии miR-27 и miR-101 до и после

трансплантации, причины которых (замена собственного поврежденного органа на донорское легкое; специфика возбудителя инфекции; действие иммуносупрессивной и адъювантной терапии и др.) могут быть установлены в ходе дальнейшего исследования.

Сравнительные исследования экспрессии пяти различных микроРНК у реципиентов до и после трансплантации легких и анализ примеров индивидуальных различий в экспрессии miR-27 и miR-101 позволили сделать заключение о целесообразности дальнейших исследований панели микроРНК и оценке их эффективности в качестве потенциальных молекулярно-генетических маркеров не только при инфекции трахеобронхиальных путей, но и при наблюдении пациентов, ожидающих трансплантацию легких, и реципиентов после трансплантации.

В настоящей работе был проведен анализ причин развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, изучены структура и состав осложнений, их влияние на частоту повторных оперативных вмешательств, а также на сроки госпитализации и раннюю летальность.

Опыт и анализ результатов трансплантации легких у пациентов, перенесших многократные инвазивные и оперативные вмешательства (включая плевродезы) на нативных легких, позволяют сделать заключение о перспективности проведения операции у этой категории пациентов, даже при наличии указанных факторов риска. Анализ результатов интраоперационной ревизии послужил основанием для создания собственной классификации спаечного процесса в плевральных полостях у реципиента.

Результаты исследования позволили оценить значение и место механической поддержки кровообращения, дополненной мембранной оксигенацией, при проведении трансплантации легких. Опыт лечения геморрагических и сосудистых осложнений, ассоциированных с медикаментозной гипокоагуляцией при проведении ЭКМО, демонстрирует возможность эффективной консервативной терапии, однако ввиду малого количества наблюдений данный вопрос требует дополнительного изучения.

Предпосылки к развитию осложнений могут быть определены и учтены при планировании лечения больного.

Учитывая тенденцию к ежегодному росту количества трансплантаций легких в России, сформулирована концепция клинического и лабораторно-инструментального наблюдения, специального регламента, последовательности действия и логики принятия решений в случае развития осложнений.

Выводы

1. У реципиентов легочных трансплантатов неосложненное течение раннего послеоперационного периода имело место в 36,7% случаев. С наибольшей частотой осложнения развивались у пациентов,

ранее перенесших оперативное вмешательство на органах грудной клетки (93% всех случаев осложнений). Ранняя послеоперационная летальность составила 8,3%.

2. В раннем послеоперационном периоде у реципиентов легких наиболее часто развиваются следующие виды осложнений: острая почечная недостаточность (30%); внутригрудное кровотечение (25%); инфекционные осложнения (23%); нарушения сердечного ритма (10%); парез диафрагмы (8,3%); несостоятельность бронхиального анастомоза (6,7%).
3. Анамнез оперативных вмешательств на органах грудной клетки реципиента, с развитием спаечного процесса в плевральных полостях, равно как и хроническое инфицирование грамотрицательной флорой, статистически достоверно влияют на продолжительность операции ($p = 0,0006$ и $p = 0,034$ соответственно). Влияние этих факторов, а также низкого индекса массы тела, на объем интраоперационной гемотрансфузии, продолжительность ИВЛ, ЭКМО, ЗПТ, сроки пребывания в реанимации и в стационаре статистически не достоверно ($p > 0,05$). При этом продолжительность операции не влияла на летальность в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,098$).
4. У пациентов с тяжелой хронической дыхательной недостаточностью, независимо от этиологии, и у реципиентов легких в раннем периоде после трансплантации уровень экспрессии микроРНК-101 превышает, а в отдаленном периоде – не отличается от такового у здоровых лиц ($p = 0,006$ и $p = 0,169$ соответственно). Повышение экспрессии miR-27 ($p = 0,001$), miR-101 ($p = 0,01$), miR-142 ($p = 0,04$) и miR-339 ($p = 0,01$) имеет место у потенциальных реципиентов легких с муковисцидозом и инфекцией трахеобронхиальных путей.
5. Основные принципы ведения реципиентов легких в раннем послеоперационном периоде включают: профилактику инфекционных осложнений с использованием многокомпонентной антимикробной химиотерапии; уменьшение риска гипергидратации трансплантата путем поддержания отрицательного баланса волемии, высокого уровня альбумина сыворотки крови; обеспечение проходимости трахеобронхиального дерева путем программного проведения бронхоскопий с целью санации, диагностических смывов и удаления мокроты.

Практические рекомендации

1. Для профилактики ранних послеоперационных осложнений при трансплантации легких:
   1.1. Разделение плевропульмональных сращений целесообразно выполнять с помощью высокоэнергетических устройств типа Ligasure, Harmonic и т. д.
   1.2. Подготовка элементов корня легкого (ветвей легочной артерии и легочной вены) к пересечению при пульмонэктомии у реципиента предусматривает сочетание лигирования с аппаратным скобочным швом, что обеспечивает профилактику кровотечения при «соскальзывании» лигатур.
   1.3. При пересечении нативного бронха необходимо контролировать гемостаз бронхиальных артерий перед наложением бронхиального анастомоза.
   1.4. При обработке бронха трансплантата необходимо оставлять 1 полукольцо над уровнем бифуркации главного бронха.
   1.5. При отсечении нативного бронха и подготовке донорского бронха целесообразно оставлять избыток мембранозной части для обеспечения герметизма при формировании бронхиального анастомоза.
   1.6. Следует избегать избыточной скелетизации главного бронха реципиента. Не следует выполнять лимфодиссекцию корней, т. к. лимфоузлы, как и клетчатка, служат дополнительным пластическим материалом для герметизации бронхиального анастомоза.
   1.7. Оптимальной является техника формирования телескопического анастомоза, при которой бронх меньшего диаметра инвагинируется в бронх большего.
   1.8. Линия скобочного шва может угрожать развитием кровотечения низкой интенсивности, особенно в условиях гепаринизации. Как правило, гемостаз удается достичь электрокоагуляцией.
   1.9. Перед снятием проксимального зажима с легочной артерии для реперфузии трансплантата необходимо обильное заполнение артериального русла большим количеством физраствора для профилактики воздушной эмболии. Перед началом формирования артериального анастомоза необходимо удостовериться в отсутствии тромба в культе легочной артерии реципиента.
2. Видеобронхоскопия как основной метод оценки состояния бронхиального дерева трансплантата проводится интраоперационно, после окончательной имплантации и далее в течение первой недели ежедневно, с целью санации и взятия материала для микробиологи-

ческого исследования, далее по показаниям, в зависимости от индивидуальных особенностей течения процесса репарации слизистой бронхиального дерева.

3. При продленном использовании ВА ЭКМО в послеоперационном периоде показано проведение УЗИ с доплерографией и КТ-ангиографии сосудов нижних конечностей.
4. Внутригрудное кровотечение и свернувшийся гемоторакс не являются абсолютными показаниями к повторному оперативному вмешательству в случае отсутствия гемодинамически значимых потерь и компрессии донорских легких на фоне эффективной гемостатической и трансфузионной терапии.
5. Важным условием успешной реабилитации реципиентов легких в раннем послеоперационном периоде является поддержание отрицательного баланса волемии и высокого уровня альбумина (минимум 40 г/л).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Трансплантация легких при первичной легочной артериальной гипертензии: особенности периоперационного периода / В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, **И.В. Пашков**, А.В. Беликова, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов, О.М. Цирульникова, А.С. Епремян, Е.Ф. Шигаев, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. – Т. XX. – № 4. – С. 30–37.
2. Осложнения раннего послеоперационного периода после трансплантации легких / **И.В. Пашков**, В.Н. Попцов, Д.О. Олешкевич, С.В. Готье. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № 2. – С. 125–137.
3. МикроРНК у реципиентов легких: перспективы клинического применения / Д.А. Великий, С.О. Шарапченко, **И.В. Пашков**, О.Е. Гичкун, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № 2. – С. 138–144.
4. Особенности профиля экспрессии микроРНК у потенциальных реципиентов легких / О.П. Шевченко, О.М. Цирульникова, О.Е. Гичкун, **И.В. Пашков**, С.О. Шарапченко, Д.А. Великий // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № 3 – С. 33–38.
5. Обобщение опыта трансплантации легких ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» / С.В. Готье, О.М. Цирульникова, **И.В. Пашков**, Д.О. Олешкевич, Р.А. Латыпов, А.Г. Сухорукова, М.Т. Беков, Е.Ф. Шигаев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. – Т. XXI. – № S. – С. 60.
6. Экспрессия молекул микроРНК у пациентов с терминальной стадией заболевания легких различной этиологии / О.Е. Гичкун, О.М. Цирульникова, **И.В. Пашков**, С.О. Шарапченко, Д.А. Великий, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019. – Т. XXI. – № S. – С. 61.

Список сокращений

Альфа-1-АТ – недостаточность альфа-1-антитрипсина
БЭБ – бронхоэктатическая болезнь
ВА ЭКМО – система вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИК – искусственное кровообращение
ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
ИМТ – индекс массы тела
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз
ЛФ (ЭАА) – легочный фиброз в исходе экзогенного аллергического альвеолита
МА – мерцательная аритмия
МВ – муковисцидоз
микроРНК – микрорибонуклеиновая кислота
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПЛГ – первичная легочная гипертензия
ПЭЛ – первичная эмфизема легких
РНК – рибонуклеиновая кислота
цВА ЭКМО – система центральное вено-артериальной ЭКМО
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКМО – эктракорпоральная мембранная оксигенация
miR – микроРНК
BCC – род высоковирулентных полирезистентных грамотрицательных бактерий (Burkholderia cepacia complex)
MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)

ПРОФИЛАКТИКА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

Сайдулаев Д.А., 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 почки (ТП) пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) неуклонно растет с каждым годом, как в России, так и за рубежом, обеспечивая максимальную продолжительность жизни, высокое ее качество и социальную реабилитацию пациентов, однако урологические осложнения (УО) являются главными причинами длительной госпитализации, потери трансплантатов и гибели реципиентов, как в ранние, так и в отдаленные сроки после оперативного вмешательства [Бикбов Б.Т., 2015; Готье С.В., 2017].

Основными ранними урологическими осложнениями после ТП являются обструкция мочеточника, несостоятельность вновь сформированного анастомоза и некроз мочеточника трансплантата; к отдаленным урологическим осложнениям относят стриктуры мочеточника и развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат [Palazzetti A., 2015; Buttigieg J. 2018; Özkaptan O., 2018].

В качестве метода профилактики развития ранних урологических и гнойно-септических осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии после ТП в рамках подготовки к трансплантации больным с терминальной стадией ХБП в исходе аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПП) рекомендована билатеральная нефрэктомия [Zor M., 2018].

Большие размеры почек, технические сложности и травматичность доступа, сопровождающие открытые операции, обуславливают высокую частоту послеоперационных осложнений (38–40%), а послеоперационная летальность составляет 3% [Patel P., 2011]. По данным литературы, применение лапароскопических методик позволяет значимо снизить частоту осложнений (до 9,5%) [Bansal R.K., 2014; Резник О.Н., 2016]. Учитывая

актуальность дотрансплантационной нефрэктомии, необходимо выбрать оптимальные вид и методы выполнения данного вмешательства.

Во многих центрах трансплантации для профилактики развития урологических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде используют стентирование мочеточника во время операции [Patel P., 2017; Lin S., 2017; Abrol N., 2018]. Однако использование стентов сопряжено с риском развития инфекции мочевыводящих путей [Gozdowska J., 2016; Wingate J.T., 2017]. Преимущества и ограничения метода рутинного стентирования мочеточника для профилактики урологических осложнений у реципиентов почечного трансплантата требуют дальнейшего изучения.

В посттрансплантационном периоде при обструктивной уропатии, если используемый метод дренирования почки с последующим антеградным/ретроградным бужированием и стентированием мочеточника трансплантата неэффективны, используют реконструктивные оперативные вмешательства на мочевыводящих путях трансплантированной почки открытым или лапароскопическим методами [Перлин Д.А., 2013; Lucas J.W., 2018; Ooms LSS., 2018; Özkaptan O., 2018].

Коррекция стриктур мочеточника лапароскопическим доступом до настоящего времени не нашла широкого применения из-за сложности выполнения, хотя обладает значительными преимуществами: лучшая визуализация, возможность прецизионной идентификации всех структур, что в свою очередь, выражается в ускоренной реабилитации после операции.

В настоящее время остается открытым ряд вопросов, связанных с профилактикой и лечением урологических осложнений у реципиентов почки.

Степень разработанности темы исследования

Учитывая частоту встречаемости и тяжесть урологических осложнений у реципиентов трансплантированной почки, в настоящее время разрабатываются различные методы профилактики и коррекции урологических осложнений как на этапе подготовки пациента с терминальной стадией хронической почечной недостаточности к операции, так и в посттрансплантационном периоде.

Однако клиническое значение различных техник и методик профилактики и коррекции урологических осложнений, на основании которого можно сделать заключение о целесообразности их использования, изучено недостаточно.

Работа выполнена в рамках государственных заданий на осуществление научных исследований и разработок «Разработка и усовершенствование технологий трансплантации органов и тканей в условиях тканевой несовместимости и от АВ0-несовместимых доноров» (2013–2017 гг.) и «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения ос-

ложнений после трансплантации солидных органов/почки, направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018–2020 гг.).

Цель исследования

Разработать и усовершенствовать методы профилактики и хирургической коррекции урологических осложнений у реципиентов почки.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ клинических результатов открытой и лапароскопической билатеральной нефрэктомии как методов профилактики посттрансплантационных урологических осложнений у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек.
2. У реципиентов почки со стентированием мочеточника и без такового изучить частоту возникновения урологических осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.
3. Выполнить сравнительный анализ клинических результатов трансплантации почки со стентированием мочеточника и без такового у реципиентов почки.
4. Разработать методики лапароскопических операций у пациентов для коррекции суправезикальной обструкции мочевых путей почечного трансплантата на различных уровнях.
5. Оценить клинические результаты лапароскопической коррекции урологических осложнений на мочевыводящих путях почечного трансплантата.
6. Сформировать рекомендации по профилактике и лечению урологических осложнений у реципиентов после трансплантации почки.

Научная новизна

На основании сравнительного анализа клинических результатов доказана эффективность лапароскопической билатеральной нефрэктомии в сравнении с открытой билатеральной нефрэктомией в качестве этапа подготовки к трансплантации почки и профилактики развития урологических осложнений у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек.

Новыми являются данные сравнительного анализа клинических результатов рутинного стентирования пациентов во время трансплантации почки и без такового, позволившие доказать эффективность рутинного

стентирования для профилактики урологических осложнений у пациентов во время трансплантации почки.

Впервые разработаны алгоритм и протоколы хирургического вмешательства на мочевыводящих путях с целью реконструкции и восстановления адекватного оттока мочи на трех уровнях мочеточника трансплантированной почки (в области лоханки, на протяжении мочеточника, в области уретероцистоанастомоза).

Новыми являются разработанные рекомендации по профилактике и хирургическому лечению урологических осложнений у реципиентов после трансплантации почки.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые на основании доказательной медицины установлена клиническая эффективность и безопасность лапароскопической билатеральной нефрэктомии у пациентов с хронической болезнью почек, обусловленной аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, рутинного стентирования мочеточника трансплантированной почки, коррекции суправезикальной обструкции мочевых путей почечного трансплантата с помощью разработанных лапароскопических методов.

Внедрение научных разработок в клиническую практику позволит:

- предотвращать развитие таких осложнений ХБП, как протеинурия, макрогематурия, реноваскулярная гипертензия, рецидивирующая мочевая инфекция, малигнизация кист у пациентов, ожидающих трансплантацию почки;
- уменьшить количество урологических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде путем рутинного стентирования мочеточника;
- устранить урологические осложнения (стриктуры), возникающие в отдаленном посттрансплантационном периоде путем разработанных методик лапароскопических коррекции мочевыводящих путей почечного трансплантата.

Методология и методы исследования

В исследовании проведен статистический анализ клинических данных, результатов оперативного вмешательства, лабораторных и инструментальных исследований до, во время и после трансплантации почки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов в терминальной стадии хронической болезни почек с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек выпол-

нение лапароскопической билатеральной нефрэктомии позволяет минимизировать сроки послеоперационного лечения и восстановления пациента, пребывания в стационаре в сравнении с открытой билатеральной нефрэктомией.
2. Рутинное стентирование мочеточника при трансплантации почки позволяет минимизировать развитие урологических осложнений (мочевой затек, стриктура мочеточника) в раннем послеоперационном периоде.
3. Лапароскопические методики коррекций поздних урологических осложнений (стриктуры мочеточника) позволяют сократить сроки послеоперационного восстановления, активизации больного и длительность нахождения в стационаре.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований с использованием современных методов статистической обработки.

Апробация работы состоялась 17 июля 2019 года на совместной конференции научных и клинических подразделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Третьем российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2017 г.), IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018 г.), XIX Международном конгрессе Европейского общества трансплантологов (ESOT) (Копенгаген, Дания, 2019 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в хирургическом отделении № 1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), в лечебном процессе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Красно-

дарского края (г. Краснодар), Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» (г. Ростов-на-Дону), Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Материалы и методы исследования

В исследование включены 316 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, ожидающих трансплантацию почки, в возрасте от 16 до 72 (42 ± 12) лет, из них 185 (58,5%) мужчин и 131 (41,5%) женщина.

Для сравнительного анализа клинических результатов лапароскопической и открытой методик билатеральной нефрэктомии у пациентов с АДПП в исследование включены 66 пациентов (35 (53%) мужчин, 31 (47%) женщина, от 34 до 64 (50 ± 7) лет). В период с марта 2012-го по декабрь 2018 года всем пациентам была выполнена билатеральная нефрэктомия. Длительность наблюдения реципиентов составила от 215 до 2642 (1056 ± 682) суток.

Для сравнительного анализа профилактики и лечения урологических осложнений у реципиентов после трансплантации почки в исследование включены 260 пациентов (156 (60%) мужчин, 104 (40%) женщина, от 16 до 72 (40 ± 12) лет). Диагнозы пациентов, которые явились причиной терминальной стадии ХБП и привели к трансплантации почки, представлены на рис. 1.

В период с марта 2014-го по июль 2019 года всем пациентам была выполнена трансплантация почки. Длительность наблюдения реципиентов после ТП составила от 20 до 1920 (928 ± 845) суток.

Отбор больных, их обследование и лечение проводились в хирургическом отделении № 1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (зав. отделением – к. м. н. И.А. Милосердов).

Обследование пациентов включало клинический осмотр, термометрию, вирусологическое исследование, динамику изменений общих и биохимических показателей крови, общий анализ мочи, коагулограмму, бактериологическое исследование мочи, интраоперационных перфузатов из брюшной полости проводили в бактериологической лаборатории. Всем реципиентам почки проводили электро-, эхокардиографические обследования, компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Пациентам, старше 50 лет, по показаниям, проводилась коронароангиография в отделении рентгеноэндоваскулярной

Рис. 1. **Диагноз пациентов до трансплантации почки**

диагностики и хирургического лечения. Измерение концентрации такролимуса проводили автоматизированным методом, используя анализатор.

Все пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек до трансплантации почки получали медикаментозную терапию в соответствии с индивидуальными показаниями и тяжестью состояния. Все реципиенты почки получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус / циклоспорин А, препаратами микофеноловой кислоты и метилпреднизолон.

При подготовке к билатеральной нефрэктомии (лапароскопический и открытый методы) определяли объем и размеры кист пораженных почек, оценивали размеры и анатомическое строение почечных сосудов пациента методом МСКТ.

Трансплантация почки выполнялась без и со стентированием мочеточника трансплантата.

Коррекция мочевыводящих путей трансплантата выполнялась малоинвазивным методом: антеградно (рис. 2) / ретроградно.

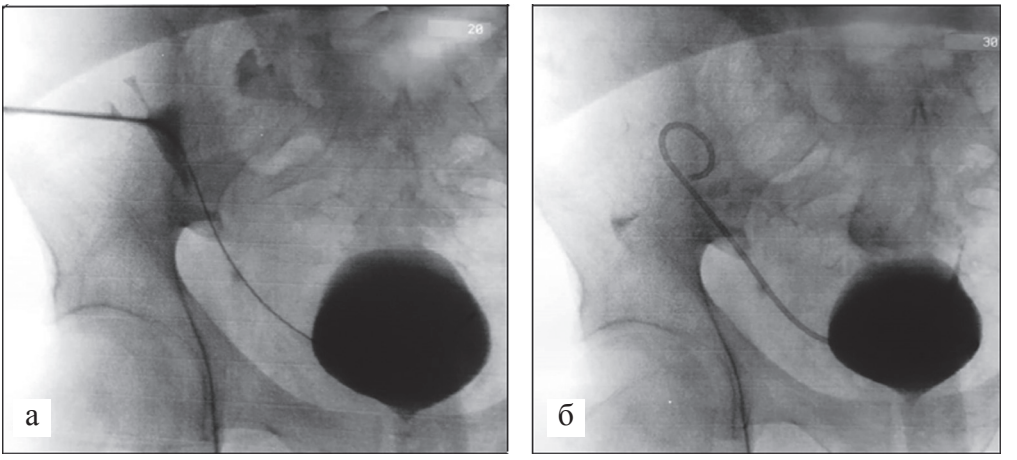


Рис. 2. **Антеградное стентирование мочеточника трансплантата: а – бужирование; б – стентирование мочеточника**

Лапароскопическая коррекция урологических осложнений у реципиентов после трансплантации почки проводилась на трех уровнях (в области лоханки, на протяжении мочеточника, в области анастомоза).

Для анализа полученных данных применяли методы статистической обработки с использованием программы для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США). Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M ± SD), верхние и нижние границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для параметрических и как медиана и интерквартильный размах для непараметрических переменных; при сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Вилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни или Краскал–Уоллиса. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки выживаемости без нежелательных событий применялся метод Каплана–Мейера; сравнение выживаемости проводили с помощью логрангового (log-rank) критерия. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Профилактика урологических осложнений у пациентов с терминальной стадией ХБП в исходе АДПП

За период с 2012-го по 2018 год выполнено 34 билатеральные нефрэктомии открытым способом (ОБНЭ); с 2014-го по 2018 год – 32 билатеральные нефрэктомии лапароскопическим способом (ЛБНЭ). С 2017 года данная техника преобладает при выборе оперативного вмешательства у пациентов с ХБП в исходе АДПП (рис. 3).

К моменту выполнения билатеральной нефрэктомии средний возраст мужчин составил от 34 до 64 (48,5 ± 6,5) лет, женщин – от 35 до 64 лет (51,0 ± 7). Распределение реципиентов по возрасту представлено на рис. 4.

У 29 (85%) пациентов после ОБНЭ осложнений выявлено не было. У 5 (15%) пациентов развились следующие осложнения: инфекции в

Рис. 3. **Динамика выполнения билатеральных нефрэктомий с января 2012-го по декабрь 2018 г.**

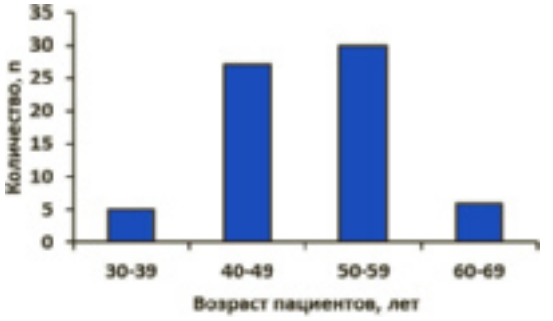


Рис. 4. **Распределение пациентов с ХБП в исходе АДПП по возрасту**

Рис. 5. **Частота развития осложнений у пациентов после ОБНЭ**

раннем послеоперационном периоде (3%), декапсуляция селезенки (3%), гематома (3%), эвентрация (3%), тромбоэмболия легочной артерии (3%) (рис. 5). Срок возникновения осложнений составил от 2 до 15 суток (7 ± 5,5). У пациентов, которым провели нефрэктомию лапароскопическим способом, урологические осложнения не возникли ($p = 0,049$).

Частота развития послеоперационных осложнений у пациентов после ОБНЭ составила 15%, по данным литературы, процент осложнений может варьировать от 25 до 50%.

При сравнительном анализе открытой и лапароскопической методик нефрэктомии у пациентов с ХБП в исходе АДПП установлено, что длительность операции ЛБНЭ выше ($p = 0,000$), чем открытой, однако применение лапароскопической техники значительно сокращает срок госпитализации ($p = 0,000$), активизации пациентов после операции ($p = 0,000$) (табл. 1).

Выживаемость без нежелательных событий (урологических осложнений) в течение года достоверно выше в группе пациентов, которым была выполнена нефрэктомия лапароскопическим способом, чем у пациентов, которым была выполнена билатеральная нефрэктомия открытым способом ($p = 0,025$).

Представленные результаты позволяют сделать обоснованное заключение о преимуществе выбора техники БНЭ пациентам с ХБП с АДПП в качестве профилактики урологических осложнений.

Таблица 1

Сравнительный анализ интра- и послеоперационных показателей и осложнений ОБНЭ и ЛБНЭ

Показатели	Открытая (n = 34)	Лапароскопическая (n = 32)	Достоверность, p
Пол: мужчины, n женщины, n	 18 16	 17 15	 >0,05
Возраст, лет	50 ± 6	50 ± 8	0,817
Длительность операции, мин	139 [114; 184]	210 [180; 239]	0,000
Кровопотеря, мл	300 [200; 500]	200 [150; 200]	0,13
Длительность госпитализации, дни	17 [14; 24]	12 [9; 16]	0,000
Активизация пациента после операции, сутки	2,5 ± 0,7	1,0 ± 0,2	0,000
Частота осложнений, n	5 (15%)	0 (0%)	0,049

Характеристика клинических результатов стентирования мочеточника у пациентов при трансплантации почки

Ретроспективно изучена база данных, включающая 260 пациентов с терминальной стадией ХБП, в возрасте от 16 до 72 (40 ± 12) лет, из них 156 (60%) мужчин и 104 (40%) женщин, которым была проведена ТП в период с марта 2014-го по июль 2019 года в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

В исследование включено 148 пациентов, которым была выполнена ТП со стентированием мочеточника трансплантата, и 112 больных, которым выполнена ТП без стентирования мочеточника трансплантата.

В течение срока наблюдения возникли следующие УО (n = 22): мочевой затек (n = 7), требующий хирургической коррекции в раннем послеоперационном периоде, стриктура мочеточника (n = 15), вызывающая дисфункцию трансплантата на отдаленных сроках после трансплантации.

У 148 пациентов, которым была выполнена ТП со стентированием мочеточника трансплантата, в раннем послеоперационном периоде (в течение месяца) возникло 3 УО (1 мочевой затек, 2 стриктуры), в отдаленном послеоперационном периоде – 5 стриктур. Потерь трансплантатов по причине (УО) не было. Из них, у 71% (n = 5) реципиентов почки со стриктурой мочеточника была выявлена инфекция мочевыводящих путей (ИМП).

Выполнен сравнительный анализ демографических данных, интра- и постоперационных показателей пациентов с урологическими осложнениями и без таковых (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ демографических данных, интра- и постоперационных показателей пациентов с урологическими осложнениями и без таковых

Показатель	Пациенты с УО (n = 8)	Пациенты без УО (n = 140)	Достоверность значений, p
Пол:			
мужчины, n (%)	6 (75,0%)	87 (60,1%)	0,502
женщины, n (%)	2 (25,0%)	53 (37,9%)	
Возраст, лет	от 19 до 61 (46 ± 13)	от 18 до 72 (40 ± 13)	0,170
Масса тела, кг	69,5 [62,8; 89,8]	65 [57; 84,8]	0,283
Диагноз, n (%)			
Хронический гломерулонефрит	4 (50%)	66 (47,1%)	
Диабетическая нефропатия	1 (12,5%)	18 (12,9%)	
ВАРМС	–	13 (9,3%)	
Нефропатия неясной этиологии	1 (12,5%)	11 (7,9%)	0,982
АДПП	1 (12,5%)	10 (7,1%)	
Гипертонический нефроангиосклероз	–	8 (5,7%)	
МКБ	–	6 (4,3%)	
ГУС	1 (12,5)	3 (2,1%)	
Другое	–	5 (3,6%)	
ЗПТ гемодиализом, n (%)	8 (100%)	131 (93,6%)	0,470
Сроки ЗПТ до ТП, мес.	36 [15; 90]	29 [13; 48]	0,757
Сроки холодовой ишемии, мин	654,5 [217,5; 722,5]	482,5 [74,3; 730]	0,268
Вид трансплантации			
РАТП, n (%)	2 (25,0%)	62 (44,3%)	0,273
АТТП, n (%)	6 (75,0%)	78 (55,7%)	
Сроки удаления стента, дни	30 [27,5; 41,3]	30 [28; 30]	0,718
ИМП, n (%)	6 (75,0%)	4 (2,9%)	0,000

Проведен сравнительный анализ демографических данных, интра- и посттрансплантационных показателей реципиентов с УО и без таковых, которым было выполнено рутинное стентирование. Установлена связь между наличием ИМП у пациентов с УО в сравнении с реципиентами почки без УО (p = 0,000).

Установлено, что ИМП чаще развивались у пациентов, которым была выполнена трансплантация от трупного донора (r = 0,181, p = 0,028) (рис. 6), и с более длительным сроком холодовой ишемии трансплантата (r = 0,209, p = 0,014).

С целью проверки гипотезы о прогностическом значении сроков удаления мочеточниковых стентов в качестве индикатора риска развития урологических осложнений и ИМП был проведен анализ кривой ROC. Расчеты показали, что между сроком удаления мочеточникового стента и возникновения УО у пациентов со стентированием мочеточника трансплантата достоверной разницы выявлено не было; значение площади под

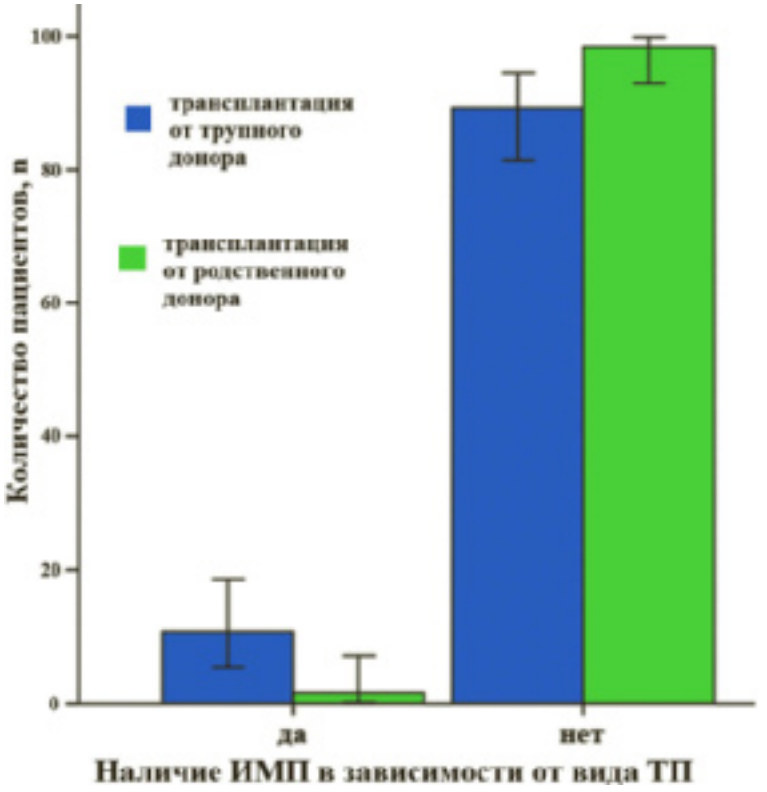


Рис. 6. **Сравнительный анализ на наличие инфекции мочевыводящих путей в зависимости от вида трансплантации почки**

ROC-кривой составило 0,499 ± 0,110, 95% ДИ [0,283–0,715], (p = 0,994). Между сроком удаления мочеточникового стента и возникновения ИМП разницы выявлено не было (0,527 ± 0,102, 95% ДИ [0,327–0,727], p = 0,777).

Результаты проведенного анализа показали, что УО у пациентов со стентированием возникают при наличии ИМП трансплантата. Развитие ИМП зависит от вида трансплантации и, как следствие, сроков холодовой ишемии.

В течение периода наблюдения из 112 пациентов, перенесших ТП без стентирования мочеточника, у 14 (12,5%) были УО: 6 мочевых затеков, 8 стриктур мочеточника (рис. 7). Все УО возникли в раннем послеоперационном периоде (в течение месяца). У 3 (2,7%) пациентов развились ИМП трансплантата.

Причиной мочевых затеков в четырех (66,7%) случаях явился некроз дистального отдела мочеточника, в двух (33,3%) – несостоятельность пузырно-мочеточникового анастомоза.

Семерым пациентам была выполнена реконструкция анастомоза со стентированием верхних мочевых путей трансплантатов открытым методом (рис. 8).

Проведен сравнительный анализ демографических данных, интра- и посттрансплантационных показателей реципиентов с УО и без таковых, которым не было выполнено рутинное стентирование. Установлена связь между наличием ИМП у пациентов с УО в сравнении с реципиентами почки без УО (p = 0,000). Установлено, что ИМП чаще развивались у реципиентов почки более старшего возраста (Z = 1,568, p = 0,018).

Реципиенты почки со стентами и без них существенно не отличались в зависимости от возраста, пола, веса, диагноза реципиента, сроков ЗПТ гемодиализом, время холодовой ишемии, инфекций (p > 0,05). У реципи-

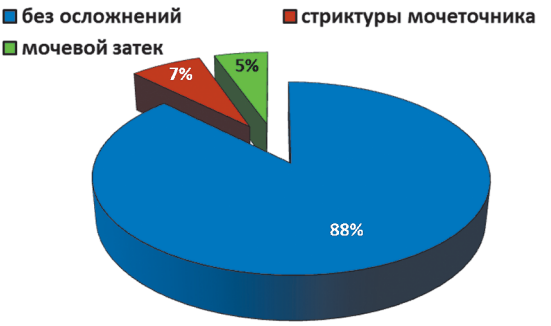


Рис. 7. **Частота развития урологических осложнений, возникших у пациентов без стентирования мочеточника почечного трансплантата**

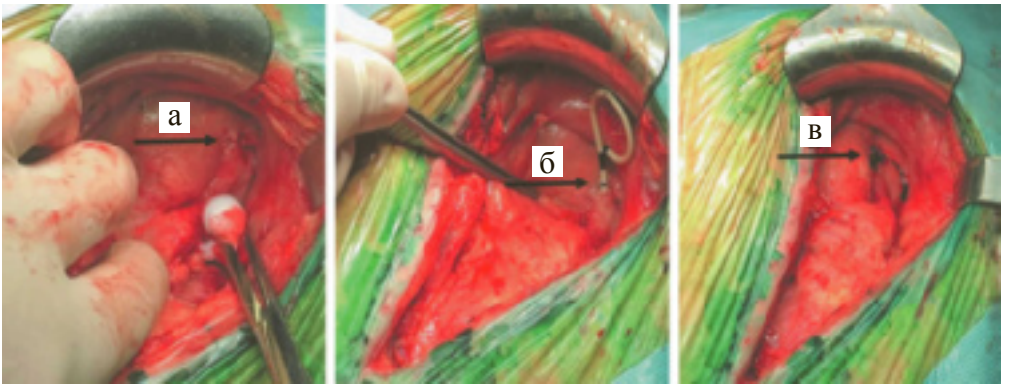


Рис. 8. **Реконструкция анастомоза со стентированием верхних мочевых путей трансплантатов открытым методом: а – дефект пузырно-мочеточникового анастомоза; б – стентирование мочеточника трансплантата; в – сформированный пузырно-мочеточниковый анастомоз на стенте**

ентов почки со стентированием мочеточника трансплантата достоверно было ниже количество УО (p = 0,042). Также у реципиентов почки со стентами и без них была достоверная разница по видам трансплантаций (p = 0,015).

Проведен сравнительный анализ демографических данных, интра- и посттрансплантационных показателей у реципиентов почки со стентированием мочеточников и без таковых (табл. 3).

Реципиенты почки со стентами и без них существенно не отличались в зависимости от возраста, пола, массы тела, диагноза реципиента, сроков ЗПТ гемодиализом, время холодовой ишемии, инфекций (p > 0,05). У реципиентов почки со стентированием мочеточника трансплантата достоверно было ниже количество УО (p = 0,042). Также у реципиентов почки со стентами и без них была достоверная разница по видам трансплантаций (p = 0,015).

Установлена связь выживаемости без нежелательных событий с рутинным стентированием мочеточника трансплантата (p = 0,020), демонстрирующая, что у пациентов, которым выполнялась ТП без стентирования, выше риск развития УО, чем у пациентов, которым было выполнено рутинное стентирование.

Коррекция урологических осложнений у реципиентов после трансплантации почки

При возникновении УО, как в раннем, так и в отдаленном послеоперационных периодах, у пациентов с трансплантированной почкой реко-

Таблица 3

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа со стентами (n = 148)	Группа без стентов (n = 112)	Достоверность значений, p
Пол:			
мужчины, n (%)	93 (62,8%)	63 (56,4%)	0,284
женщины, n (%)	55 (37,2%)	49 (43,6%)	
Возраст, лет	от 18 до 72 (41 ± 13) лет	от 16 до 63 (40 ± 10) лет	0,551
Масса тела, кг	65 [57; 84,25]	70,5 [58; 80,8]	0,640
Диагноз			
Хронический гломерулонефрит	70 (47,3%)	53 (47,3%)	
Диабетическая нефропатия	19 (12,8%)	11 (9,8%)	
ВАРМС	13 (8,8%)	14 (12,5%)	
Нефропатия неясной этиологии	12 (8,1%)	13 (11,6%)	0,341
АДПП	11 (7,4%)	7 (6,3%)	
Гипертонический нефроангиосклероз	8 (5,4%)	1 (0,9%)	
МКБ	6 (4,1%)	4 (3,6%)	
Другое	9 (6,1%)	9 (8,0%)	
ЗПТ гемодиализом, n (%)	140 (94,6%)	107 (95,5%)	0,463
Сроки ЗПТ до ТП, мес.	30 [13,5; 48]	36 [17,3; 60]	0,253
Сроки холодовой ишемии, мин	511 [80; 730]	611,5 [112; 802]	0,056
Вид трансплантации			
РАТП, n (%)	64 (43,2%)	32 (28,6%)	
АТТП, n (%)	84 (56,8%)	80 (71,4%)	**0,015**
Сроки удаления стента, дни	30 [28; 30]	–	–
УО, n (%)	8 (5,4%)	14 (12,5%)	**0,042**
ИМП, n (%)	10 (6,8%)	3 (2,7%)	0,136

мендуется консервативный малоинвазивный подход для коррекции мочевыводящих путей трансплантата антеградным/ретроградным методами. Однако при протяженных стриктурах более 1,0 см, данные методы трудновыполнимы и зачастую сопровождаются рецидивами.

Для разгрузки чашечно-лоханочной системы и восстановления функции трансплантата выполняется пункционная нефростомия почечного трансплантата, диагностика причины и уровня нарушения оттока мочи.

В зависимости от причин выполняется антеградное/ретроградное бужирование, стентирование (срок 2–4 месяцеа) при благоприятном течении и отсутствии ИМП. Попытка ретроградного стентирования мочеточника трансплантата не всегда увенчана успехом, ввиду атипичного расположения артифициального устья мочеточника. Поэтому методом выбора при экстренных случаях является чрескожное дренирование нефростомической трубкой.

Накопленный нами опыт позволяет предложить различные виды лапароскопических операций для коррекции обструктивных нарушений верхних мочевых путей почечного трансплантата после ТП: при дистальной ограниченной по протяженности стриктуре мочеточника выполняется резекция стриктуры с формированием неоуретероцистоанастомоза (n = 6), при протяженной стриктуре – ипсилатеральная нефрэктомия собственной почки с формированием пиелоуретероанастомоза (n = 2) либо уретероуретероанастомоза (n = 1), с использованием собственного мочеточника, при стриктуре лоханочно-мочеточникового сегмента (высоком отхождение мочеточника от лоханки) – неампутационная пиелоуретеропластика.

Лапароскопическая коррекция стриктуры лоханочно-мочеточникового сегмента трансплантированной почки

Под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) по методу Гассена устанавливают 12-мм троакар в правой параумбиликальной области, вводят лапароскоп. Дополнительно в левой параумбиликарной и правой подвздошной областях устанавливают 10-мм и 5-мм троакары. Выполняют лапароскопическую ревизию брюшной полости. Аппаратом Harmonic© (США) из окружающих тканей выделяют почечный трансплантат. Визуализируется лоханочно-мочеточниковый сегмент с высоким отхождением мочеточника и острым перегибом мочеточника в данной области (рис. 9). Мобилизовывают лоханку и проксимальный отдел мочеточника почечного трансплантата с максимальной осторожностью, учитывая тесное расположение сосудистой ножки трансплантата. Лоханку трансплантата рассекают на протяжении 3 см, с переходом разреза на мочеточник, который также рассекают в его верхней трети на протяжении 3 см. Заднюю стенку почечной лоханки сшивают с задней стенкой мочеточника монофиламентной нитью. В просвет мочеточника трансплантата антеградно устанавливают мочеточниковый стент. Переднюю стенку почечной лоханки сшивают с передней стенкой мочеточника монофиламентной нитью. В течение 18 месяцев после операции рецидива стриктуры, а также несостоятельности анастомоза выявлено не было.

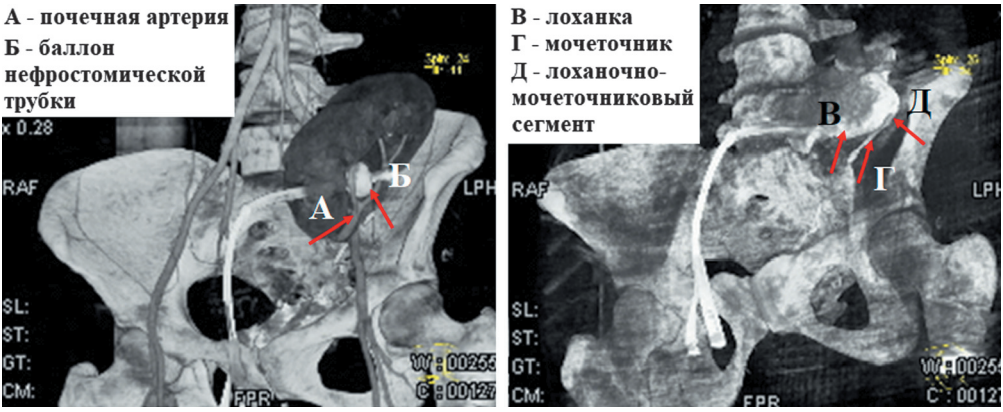


Рис. 9. **Пациент П. Ротация трансплантата и высокое отхождение мочеточника от лоханки**

Лапароскопическая коррекция стриктуры среднего отдела мочеточника трансплантированной почки

Стриктура среднего отдела мочеточника трансплантированной почки (рис. 10) развилась у двух пациентов (мужчина 24 года, женщина 39 лет) в отдаленном послеоперационном периоде (1,5 и 2 года), что потребовало постоянного дренирования почечного трансплантата нефростомической трубкой. Было принято решение разработать и выполнить лапароскопическую коррекцию среднего отдела мочеточника трансплантата.

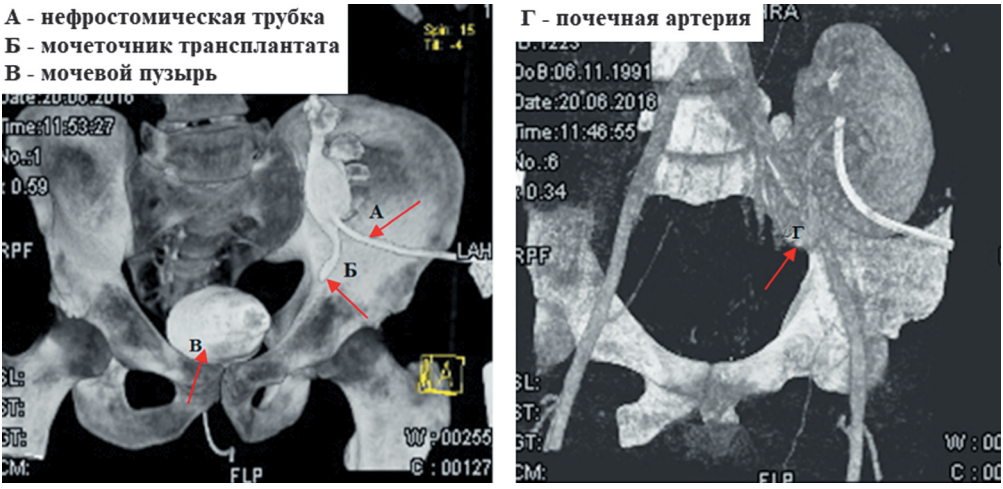


Рис. 10. **Пациент Г. Стриктура мочеточника трансплантата в среднем сегменте**

Под ЭТН по методу Гассена установлен 12-мм троакар в левой/правой параумбиликальной области, лапароскопия. Дополнительно в правой/левой параумбиликарной области и левой/правой подвздошной областях устанавливаются 10-мм и 5-мм троакары. Аппаратом (Harmonic©, США) выделяется мочеточник трансплантата в пределах здоровых тканей, собственный мочеточник. Проксимальный конец собственного мочеточника клипируется. Мочеточник трансплантата лигируется максимально близко к мочевому пузырю. Формируется уретероуретероанастомоз со стентированием мочеточника. В течение 28 месяцев после операции рецидива стриктуры выявлено не было.

Лапароскопическая коррекция стриктуры уретероцистоанастомоза трансплантированной почки

Стриктуры уретероцистоанастомоза трансплантированной почки (рис. 11) развились у шести пациентов (3 мужчины (51 ± 9 лет), 3 женщины (39 ± 28 лет) в отдаленном послеоперационном периоде (23 ± 16 месяцев), что потребовало постоянного дренирования почечного трансплантата нефростомической трубкой. Разработана и выполнена лапароскопическая коррекция уретероцистоанастомоза трансплантата.

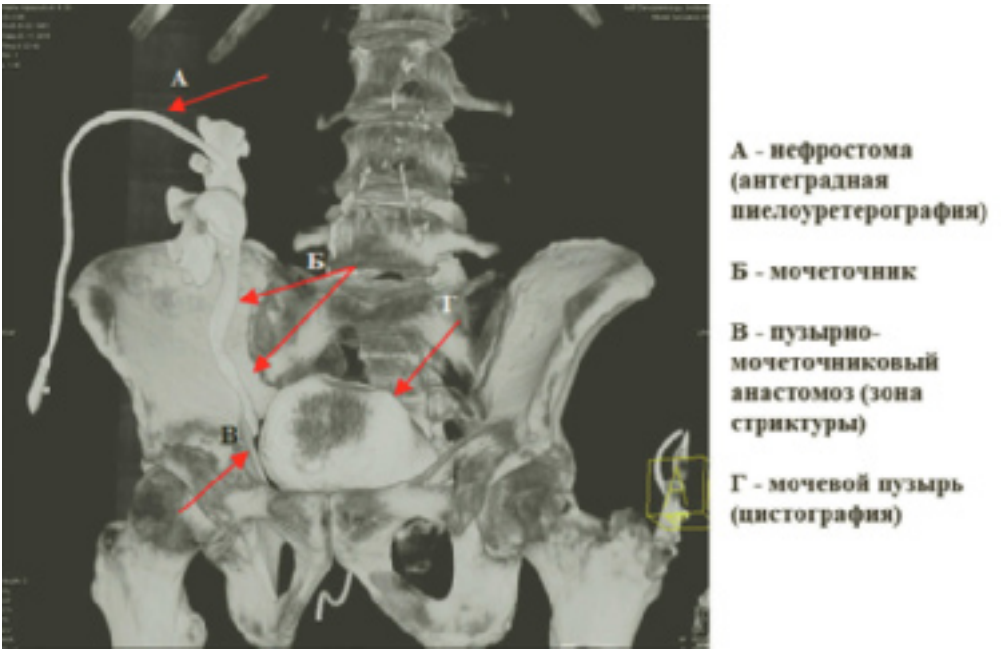


Рис. 11. **Стриктура уретероцистоанастомоза**

Под ЭТН по методу Гассена установлен 12-мм троакар в левой/правой параумбиликальной области, лапароскопия, дополнительно в левой/правой подвздошной области устанавливается 5-мм троакар, в правом подреберье – 10-мм троакар. Аппаратом (Harmonic©, США) рассекается брюшина в области трансплантата. Выполняется мобилизация мочевого пузыря в проекции подвздошных сосудов, выделяется мочеточник трансплантата из рубцовой ткани и отсекается его фиброзно-измененная часть. Формируется уретероцистоанастомоз со стентированием мочеточника. В течение 32 месяцев после операции рецидива стриктуры выявлено не было.

Лапароскопические методы хирургической коррекции мочевыводящих путей трансплантата на трех уровнях (в области лоханки, на протяжении мочеточника, в области анастомоза) менее травматичны в сравнении с открытыми операциями. В послеоперационном периоде происходит ранняя активизация больного, пациенты нуждаются в минимальных дозах обезболивающих препаратов, сокращаются сроки нахождения в стационаре, отсутствуют послеоперационные осложнения, такие как инфицирование послеоперационной раны и послеоперационные грыжи.

Рекомендации по профилактике и лечению урологических осложнений у реципиентов после трансплантации почки

Разработаны рекомендации по профилактике и лечению УО у реципиентов после трансплантации почки (рис. 12).

Выводы

1. При профилактике посттрансплантационых урологических осложнений применение лапароскопической билатеральной нефрэктомии у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек позволяет достичь ранней активизации пациентов после операции ($p = 0{,}000$), уменьшения длительности госпитализации ($p = 0{,}000$), частоты послеоперационных осложнений ($p = 0{,}049$), увеличения выживаемости без нежелательных событий ($p = 0{,}025$), в сравнении с пациентами, которым выполнялась открытая билатеральная нефрэктомия.
2. У пациентов со стентированием мочеточника частота развития ранних урологических осложнений составила 2,0% ($n = 3$), в отдаленном периоде – 3,4% ($n = 5$). У пациентов без стентирования мочеточника частота развития урологических осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 12,5% ($n = 14$), отдаленном периоде урологических осложнений выявлено не было.

Рис. 12. **Алгоритм действий при возникновении урологических осложнений после трансплантации почки**

3. При сравнительном анализе клинических результатов трансплантации почки со стентированием и без такового у реципиентов, не различающихся по возрасту, полу, массе тела, диагнозу, длительности заместительной почечной терапии, временем холодовой ишемии, установлено меньшее число урологических осложнений в раннем послеоперационном периоде при рутинном стентировании мочеточника ($p = 0{,}042$).

4. Разработаны лапароскопические методы хирургической коррекции мочевыводящих путей трансплантата на трех уровнях (в области лоханки, на протяжении мочеточника, в области анастомоза).
5. Лапароскопические методы коррекции мочевыводящих путей почечного трансплантата на различных уровнях позволяют проводить операции на трансплантированной почке менее травматично, с ранней активизацией больного в послеоперационном периоде, с минимальной потребностью в обезболивании и сокращении сроков госпитализации, без нежелательных послеоперационных осложнений.
6. Разработан алгоритм действий при возникновении урологических осложнений, как в раннем, так и отдаленном послеоперационных периодах у реципиентов почки, позволяющий восстановить функцию трансплантата и адекватный отток мочи из почки, а также провести диагностику уровня обструкции и принять решение о дальнейшей тактике лечения.

Практические рекомендации

1. В качестве профилактики урологических осложнений у пациентов с хронической болезнью почек, обусловленной аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, целесообразно выполнение лапароскопической билатеральной нефрэктомии, что позволит значительно сократить срок активизации пациентов после операции, уменьшить длительность госпитализации, а также снизить частоту развития послеоперационных осложнений по сравнению с открытой билатеральной нефрэктомией.
2. Использование мочеточниковых стентов при трансплантации почки позволит уменьшить частоту развития урологических осложнений в раннем послеоперационном периоде.
3. Разработанные лапароскопические хирургические методы коррекции мочеточника на трех уровнях (в области лоханки, на протяжении мочеточника, в области анастомоза) позволяют проводить операции на трансплантированной почке менее травматично, с ранней активизацией больного в послеоперационном периоде, с минимальной потребностью в обезболивании и сокращении госпитализации, без нежелательных послеоперационных осложнений (инфицирование послеоперационной раны, послеоперационные вентральные грыжи).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора / А.И. Сушков, А.В. Шаршаткин, О.В. Азаренкова, А.С. Ефимкин, А.Г. Малахов, **Д.А. Сайдулаев**, И.С. Чичкин, М.И. Илжанов, И.Е. Кандидова, Н.Г. Квадратова, Я.Г. Мойсюк // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. XV. – № 4. – С. 286–292.
2. Эффективность использования стентов с наноструктурным покрытием при трансплантации почки (предварительные результаты) / М.И. Коган, Я.Г. Мойсюк, С.В. Шкодкин, **Д.А. Сайдулаев**, Ю.Б. Идашкин // Урология. – 2015. – № 1. – С. 58–61.
3. Лапароскопическая коррекция урологических осложнений после трансплантации почки / Р.Г. Биктимиров, И.А. Милосердов, **Д.А. Сайдулаев**, М.Н. Корнилов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX. – № S. – С. 155.
4. Лапароскопическая билатеральная нефрэктомия при поликистозной болезни почек у реципиентов почечного трансплантата / М.Н. Корнилов, И.А. Милосердов, Р.Г. Биктимиров, **Д.А. Сайдулаев**, Т.Р. Биктимиров, С.И. Зубенко, В.С. Богданов, А.А. Гайдарова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX. – № S. – С. 156.
5. Лапароскопическая нефрэктомия у родственного донора с вариантной сосудистой анатомией / М.Н. Корнилов, И.А. Милосердов, **Д.А. Сайдулаев**, С.И. Зубенко, В.С. Богданов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – № S. – С. 97.
6. Сравнение эффективности открытой и лапароскопической техники при выполнении билатеральной нефрэктомии / М.Н. Корнилов, И.А. Милосердов, Р.Г. Биктимиров, **Д.А. Сайдулаев**, Т.Р. Биктимиров, С.И Зубенко, В.С. Богданов, А.А. Гайдарова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – № S. – С. 99.
7. **Сайдулаев Д.А.** Профилактика и хирургические методы лечения урологических осложнений у реципиентов почки (обзор литературы) / **Д.А. Сайдулаев**, И.А. Милосердов, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № 3. – С. 166–173.
8. Лапароскопическая резекция желудка как метод подготовки к трансплантации почки у пациентов с морбидым ожирением / И.А. Милосердов, С.В. Садовников, **Д.А. Сайдулаев** и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № S. – С. 88.
9. Результаты применения лапароскопической техники при лечении стриктур мочеточника трансплантированной почки / И.А. Милосердов, **Д.А. Сайдулаев**, С.В. Садовников и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № S. – С. 92.
10. Preliminary results of laparoscopic surgery in treatment of ureteral stricture after kidney transplantation / I. Miloserdov, R. Biktimirov, **D. Saidulaev**, V. Bogdanov, S. Gautier // Transplant International. – 2019. – FG089.

Список сокращений

АДПП – аутосомно-доминантный поликистоз почек
АТТП – аллотрансплантация почки от трупного донора
БНЭ – билатеральная нефрэктомия
ВАРМС – врожденная аномалия развития мочевой системы
ГУС – гемолитико-уремический синдром
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИМВП – инфекция почек и мочевыводящих путей
ЛБНЭ – лапароскопическая билатеральная нефрэктомия
МКБ – мочекаменная болезнь
ОБНЭ – билатеральная нефрэктомия открытым способом
РАТП – родственная аллотрансплантация почки
ТИН – тубулоинтерстициальная нефропатия
ТП – трансплантация почки
УО – урологические осложнения
ХБП – хроническая болезнь почек
ЧЛС – чашечно-лоханочная система
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

Фаенко А.П., Зулькарнаев А.Б.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Длительность функционирования почечного аллотрансплантата (ПАТ) зависит от множества факторов, определяемых особенностями трансплантата, течением раннего и позднего послеоперационного периода.

Одна из основных причин потери трансплантата – хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), проявляющаяся прогрессирующей дисфункцией. Морфологическим субстратом этого процесса является нефросклероз [Столяревич Е.С., 2015]. Несмотря на совершенствование схем иммуносупрессивной терапии, наиболее частой причиной ХТН является реакция отторжения в отдаленные сроки после аллотрансплантации трупной почки (АТП) в результате развития иммунной реакции по типу «хозяин против трансплантата» [Муравьева Е.Г. 2016]. Другие причины ХТН: инфекционные заболевания, патогенетические факторы исходного заболевания, нефротоксичность иммуносупрессивных препаратов, артериальная гипертензия и нефросклероз [Kasiske B.L., 2011]. Большая часть осложнений напрямую или косвенно связана с медикаментозной иммуносупрессией.

На современном этапе развития трансплантологии медикаментозная иммуносупрессия является безальтернативным методом предупреждения и лечения реакции отторжения ПАТ. В связи с этим возникает необходимость поиска новых альтернативных подходов к лечению пациентов после АТП, способствующих снижению медикаментозной иммуносупрессивной нагрузки без увеличения частоты реакции отторжения трансплантата, инфекционных и онкологических осложнений.

Одним из таких методов является трансляционная клеточная иммунотерапия (ТКИ) [Федулкина В.А., 2015]. Данный метод представляет собой

модификацию экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) и впервые был применен R. Edelson в 1987 году для терапии Т-клеточной лимфомы кожи [Edelson R.L., 1987]. При пересадке солидных органов ЭФХТ используется в терапии и профилактике острого и хронического отторжения, снижая частоту развития оппортунистической и вирусной инфекции при трансплантации сердца [Barten M.J., 2014] и легких [Benden C., 2017; Isenring B., 2017]. ЭФХТ широко используется при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Michallet M., 2018], как эффективное средство лечения реакции «трансплантат против хозяина». Немногочисленные публикации в мировой литературе по анализу эффективности данного метода в комплексной терапии острого отторжения ПАТ свидетельствуют о его положительном воздействии на купирование клинических и иммунологических симптомов отторжения [Lamioni A., 2007], что создает благоприятные условия для редукции иммуносупрессивной терапии и снижения риска возникновения инфекционных осложнений [Barten M.J., 2014]. Комбинированное применение ТКИ со стандартной иммуносупрессивной терапией улучшило показатели раннего посттрансплантационного периода, снизив частоту реакции острого отторжения, инфекционных осложнений и улучшив показатели ранней функции аллотрансплантата [Федулкина, В.А., 2013].

В настоящее время отсутствуют работы, посвященные долгосрочным результатам применения ТКИ при трансплантации почки. Представленные данные являются подтверждением необходимости дальнейшего изучения механизмов тканевой толерантности, совершенствованию протоколов ТКИ. Это позволит определить критерии для безопасного снижения иммуносупрессивной терапии. Сокращение иммуносупрессивной медикаментозной нагрузки поможет увеличить срок функционирования трансплантата, снизить количество побочных реакций, частоту инфекционных и онкологических осложнений, улучшить качество жизни пациентов.

Цель исследования

Изучить влияние трансляционной клеточной иммунотерапии на отдаленные результаты трансплантации почки.

Задачи исследования

Для реализации цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных показателей функции трансплантата у больных на фоне раннего

проведения трансляционной клеточной иммунотерапии и у больных, получающих стандартную иммуносупрессивную терапию.
2. Проанализировать влияние трансляционной клеточной иммунотерапии на частоту эпизодов отторжения трансплантата в сопоставлении с данными морфологического исследования, а также на частоту инфекционных осложнений в позднем послеоперационном периоде.
3. Оценить возможность и условия безопасного снижения медикаментозной иммуносупрессивной терапии в позднем послеоперационном периоде.
4. Изучить иммунологические маркеры, раскрывающие механизмы частичной тканевой толерантности к почечному трансплантату в отдаленном посттрансплантационном периоде на фоне раннего профилактического применения протоколов трансляционной клеточной иммунотерапии.
5. Оценить влияние профилактического применения трансляционной клеточной иммунотерапии на долгосрочные результаты трансплантации почки.

Связь исследования с планом научных исследований, проводимых в институте

Исследование проводится в рамках НИР 2014–2018 хирургического отделения трансплантологии и диализа ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» «Повышение эффективности оказания трансплантологической помощи путем разработки и внедрения трансляционной клеточной иммунотерапии и селективных методов гемокоррекции».

Научная новизна

Впервые на основе принципов доказательной медицины проведена сравнительная оценка раннего профилактического применения ТКИ на функциональное состояние почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде.

Впервые проанализировано влияние раннего применения ТКИ на риск отторжения трансплантата и инфекционных осложнений в позднем послеоперационном периоде.

Выявлены новые иммунологические маркеры, позволяющие оценить устойчивость толерогенного эффекта ТКИ в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Доказана возможность безопасного снижения медикаментозной иммуносупрессивной терапии в позднем послеоперационном периоде на фоне

профилактического применения ТКИ (приоритетная справка на изобретение № 2018112320 от 05.04.2018 г.).

В результате проведенного исследования доказана возможность повышения долгосрочной выживаемости реципиентов и трансплантатов путем применения комбинированной иммунотерапии.

Практическая значимость

Раннее профилактическое применение ТКИ позволило значительно улучшить функциональное состояние почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде.

Комбинированное применение ТКИ и стандартной иммуносупрессии позволило значительно снизить риски развития инфекционных осложнений и увеличить срок функционирования почечного аллотрансплантата.

Разработанные в результате проведенной работы критерии частичной иммунологической толерантности, позволили индивидуализировать иммуносупрессивную терапию и определить группу больных, у которых возможна частичная редукция иммуносупрессии без повышения риска развития отторжения трансплантата.

Безопасное снижение медикаментозной иммуносупрессивной терапии позволило значительно улучшить результаты трансплантации почки в результате профилактики специфических осложнений.

Проведение комбинированной иммунотерапии позволило повысить долгосрочную выживаемость реципиентов и почечного трансплантата.

Основные положения, вынесенные на защиту

- Адъювантное применение трансляционной клеточной иммунотерапии позволяет улучшить функциональное состояние почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде.
- Раннее профилактическое применение трансляционной клеточной иммунотерапии снижает частоту и тяжесть инфекционных осложнений и эпизодов отторжения трансплантата.
- Проведение трансляционной клеточной иммунотерапии позволяет повысить долгосрочную выживаемость почечного трансплантата.

Внедрение в практику

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность хирургического отделения трансплантологии и диализа, отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», отделение анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО «Чеховская районная больница № 1», отделения реанимации и интенсивной терапии ФГАУЗ больницы Пущинского научного центра РАН.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических исследований (60 реципиентов почечного трансплантата) с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований. Подготовка и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и графиках.

Апробация работы состоялась 13.06.2018 года на совместном заседании секции «Хирургия» ученого совета, хирургического отдела трансплантологии и диализа, курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на конференции комплексного творческого молодежного коллектива института ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» «Трансляционная клеточная иммунотерапия и фотоферез в клинической практике» (Москва, 2014), Международной научно-практической конференции Центрального федерального округа РФ совместно с 23-й конференцией Московского общества гемафереза «Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гемафереза» (Москва–Тверь, 2015), Международной научно-практической конференции Центрального федерального округа РФ «Нефрологические и хирургические проблемы трансплантации почки и диализа совместно с конференцией молодых ученых и специалистов молодая трансплантология» (Москва, 2016), Международной научно-практической конференции Центрального федерального округа РФ «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Москва–Углич, 2017), научно-практической конференции Центрального федерального округа РФ «Нефрологические и хирургические проблемы трансплантации почки и диализа» совместно с конференцией молодых ученых и специалистов «Молодая трансплантология и нефрология» (Москва, 2017), 18-м Международном конгрессе Европейского общества трансплантологов (ESOT) (Барселона, Испания, 2017), 54-м Международном конгрессе Европейского общества нефрологов ERA-EDTA (Мадрид, Испания, 2017), 55-м Международном конгрессе Европейского общества нефрологов ERA-EDTA (Копенгаген, Дания, 2018), 27-м Международном конгрессе Общества трансплантации (27th International Congress of The Transplantation Society) (Мадрид, 2018).

Работа выполнена в отделе трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции (руководитель отдела д. м. н., профессор А.В. Ватазин) и на курсе клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (заведующий курсом д. м. н., профессор А.В. Кильдюшевский).

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование вошли 60 пациентов после АТП, которые являлись реципиентами парных почечных трансплантатов, полученных от 30 посмертных доноров. Срок наблюдения за пациентами составил от 2 до 7 лет с момента пересадки трупной почки, в среднем 4,5 ± 2,0 года, которое проводилось в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» с 2010-го по 2018 год.

В число пациентов основной группы (n = 30) вошли 16 мужчин в возрасте от 25 до 59 лет на момент АТП (в среднем 41,7 ± 10,7 лет) и 14 женщин в возрасте от 25 до 62 лет на момент АТП (в среднем 41 ± 11 лет). Всем пациентам основной группы дополнительно к стандартной иммуносупрессивной терапии проводили 15 сеансов трансляционной клеточной иммунотерапией в раннем послеоперационном периоде.

Группу сравнения (n = 30) составили 19 мужчин в возрасте от 24 до 60 лет на момент АТП (в среднем 41,1 ± 10,7 лет) и 11 женщин в возрасте от 23 до 58 лет на момент АТП (в среднем 42 ± 12,8 лет). Пациенты контрольной группы имели парный основной группе почечный трансплантат и придерживались только общепринятого протокола медикаментозной иммуносупрессии.

Для нивелирования влияния особенностей трансплантированной почки на исход трансплантации в двух группах, мы осуществили парную трансплантацию почки от одного трупного донора реципиентам основной и контрольной группы. Средний возраст доноров составил 39 лет (от 20 до 56 лет). Причиной смерти 18 доноров явилось открытая или закрытая черепно-мозговая травма, у 12 доноров – необратимая остановка сердечной деятельности («асистолический» донор).

Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом слепой случайной выборки. Критериями включения являлись показатели: парная трансплантация трупной почки от одного донора двум реципиентам и их обоюдного согласия на участие в исследовании, возраст реципиента от 18 до 70 лет на момент трансплантации, отсутствие предсуществующих анти-HLA антител.

Критерии исключения были следующие: повышенная чувствительность или аллергия на 8-methoxypsoralen (аммифурин) или продукты цитрата, фотодерматозы и другие заболевания, обусловленные повышенной

фоточувствительностью; артериальное давление (систолическое – ниже 90 мм рт. ст., диастолическое – ниже 60 мм рт. ст.), что связано с особенностями методики проведения трансляционной клеточной иммунотерапии.

Процедуры трансляционной клеточной иммунотерапии начинали проводить на 3–7-й день после трансплантации почки и продолжали проводить по следующей схеме: в первые 2 недели после трансплантации почки по 2 процедуры в неделю, следующие 6 недель по 1 процедуре в неделю, в течение 3-го месяца – 1 раз в 2 недели, затем 1 раз в месяц в течение 4, 5 и 6 месяца после трансплантации почки. Суммарно получалось 15 процедур ТКИ. Для осуществления фотосенсибилизации использовали аммифурин, который вводился в дозе 1 мг/кг массы тела и принимался пациентом за 2–3 часа до начала процедуры заготовки клеток крови. Сепарацию и накопление мононуклеарных клеток проводили при помощи аппарата «Haemonetics MCS+» (США). В течение одной процедуры заготавливали около 40–70 мл концентрата мононуклеарных клеток. Затем, полученный концентрат клеток ресуспендировали в 200 мл 0,9% раствора хлористого натрия. Клеточную взвесь подвергали ультрафиолетовому воздействию при длине волны 320–400 нм на аппарате «Юлия» (Россия) в проточном режиме в течение 40 мин. Общая доза экспозиции составляет 0,8–1,2 Дж/см^2. После 90 минут инкубационного периода при температуре 20–24 °С клетки реинфузировали пациенту в течение 30 мин.

Сравнительная клинико-демографическая характеристика между двумя группами больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика двух групп

Параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст реципиентов, лет	41,4 ± 10,9[1]	41,5 ± 12,8[1]	0,991
Соотношение мужчин/женщин	16/14	19/11	0,432
Продолжительность диализа до трансплантации, месяцев	24,9 ± 19,2[1]	28,4 ± 23[1]	0,521
Возраст доноров, лет	39 ± 12,9[1]		
Тип доноров (смерть головного мозга/ асистолический эффективный донор)	18/12		
Продолжительность консервации, часы	18,2 ± 3,4[1]	17,9 ± 4,4[1]	0,799
Продолжительность тепловой ишемии, минуты	28,6 ± 9,8[1]	27,9 ± 9,7[1]	0,345
Ретрансплантация	3	4	0,694
Индекс совместимости	9 (5; 15)[2]	8 (4; 14)[2]	0,458

Примечание. [1] – среднее, стандартное отклонение; [2] – медиана, интерквартильный размах.

Как следует из представленных данных, существенных отличий между двумя группами не было. Больные не отличались по основным характеристикам – полу, возрасту, продолжительностью консервации и тепловой ишемии донорского органа.

Причины развития ХБП в двух исследовательских группах являлись приблизительно равные по соотношению между группами заболевания – табл. 2.

Таблица 2

Причины развития хронической болезни почек

Диагноз	Количество больных в основной группе (%)	Количество больных в контрольной группе (%)
Аномалия развития мочевой системы	1 (3,2%)	3 (10%)
Антифосфолипидный синдром	–	2 (6,7%)
Гипертонический нефросклероз	5 (16,7%)	2 (6,7%)
Диабетическая нефропатия	3 (10%)	–
Поликистоз почек	2 (6,7%)	4 (13,2%)
Хронический гломерулонефрит	17 (56,7%)	17 (56,7%)
Хронический пиелонефрит	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Итого	30 (100%)	30 (100%)

Причины развития ХБП в двух исследовательских группах являлись приблизительно равные по соотношению между группами заболевания. Основное заболевание в обеих группах составил хронический гломерулонефрит – 56,7% (34 пациента) от общего числа испытуемых. На втором месте был гипертонический нефросклероз – 11,7% (7 пациентов) от общего числа испытуемых, на третьем поликистоз почек – 10% (6 пациентов). Остальные заболевания встречались значительно реже.

Нефрэктомия собственных почек до трансплантации почки проводилась у 6 больных с поликистозом почек, у 4 больных с аномалией развитий мочеполовой системы в связи с частыми атаками пиелонефрита и у 2 больных с хроническим пиелонефритом, не поддающимся консервативной терапии антибиотиками.

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводили стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее клинический осмотр, оценку общих и биохимических лабораторных показателей, морфологического исследования биоптатов трансплантированных почек и инструментальных методов обследования: рентгенологическое и ультразвуковое обследования с доплерографией сосудов трансплантата. Исследование фармакокинетики такролимуса проводилось путем определения

минимальной концентрации препарата в цельной крови (перед приемом очередной дозы) – С0. Определение концентрации такролимуса в крови производилось при помощи хемилюминесцентного иммунологического исследования на комплексном анализаторе «Architect I 1000». Развитие отторжение у пациентов с ПАТ оценивалось по наличию клинико-лабораторной симптоматики (внезапного повышения уровня креатинина, суточной протеинурии, снижения СКФ на 20–25% от исходных значений) при исключении иных причин дисфункции ПАТ, а также при проведении морфологического исследования протокольных биопсий ПАТ или биопсий *on demand*. Морфологическую оценку патологии ПАТ мы проводили согласно международной классификации Banff 2007 года.

Иммунофенотипические исследования проводили на 4-цветном проточном цитометре Becton Dickinson «FACSCalibur» (США) с использованием коммерческих моноклональных антител фирмы Becton Dickinson и Miltenyi Biotec с реактогенной направленностью против антигенных детерминант: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD28, CD45RO, CD54, CD127. Анализ результатов оценивался по уровню антиген-позитивных клеток (%), с последующим их пересчетом на абсолютные значения (10^6/л) и средней интенсивностью флюоресценции (MFI). Помимо попарной оценки между исследуемыми группами, иммунологические показатели также сравнивались с группой кадровых доноров крови.

Для решения поставленных задач в качестве программного обеспечения использовался стандартный статистический пакет MS Excel 2016, SPSS v17.0, Statistica v10.0 и GraphPad Prizm v.7.0. При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее ± стандартное отклонение (M ± SD). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялась медиана и интерквартильный размах (ИКР). При сравнении двух независимых выборок, имеющих нормальное распределение, применялся непарный критерий Стьюдента с учетом равности дисперсий. При анализе нескольких связанных выборок с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями с апостериорным критерием Тьюки. Для попарного межгруппового сравнения двух выборок, имеющих распределение отличное от нормального, применялись критерии Манна–Уитни (несвязанные выборки). Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера. Значимость различий оценивалась с помощью критериев Log rank (отдаленный период) и Breslow (ближайший период). Оценка риска производилась при помощи показателя инцидентности для определенных промежутков времени с 95% доверительным интервалом. Для расчета интенсивности наступления событий рассчитывали инцидентность и выражали ее как количество событий за стандартизированный временной интервал (например – пациенто-дней или пациенто-месяцев). При сравнении двух групп вычисляли incidence rate

ratio (IRR) как отношение двух инцидентностей. IRR интерпретировали как относительный риск. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми, во всех случаях приводились абсолютные значения достигнутых уровней значимости.

Результаты исследований

Функция почечного трансплантата

В среднем на 30-е сутки послеоперационного периода, что в большинстве случаев соответствовало дню выписки больных, концентрация креатинина в основной группе составила 0,15 ± 0,04 ммоль/л, в группе сравнения 0,17 ± 0,06 ммоль/л, различия между группами были статистически незначимы ($p = 0,19$). Однако к 6 месяцам после АТП уровень креатинина в основной группе составил 0,15 ± 0,05 ммоль/л, а в группе сравнения – 0,18 ± 0,05 ммоль/л, при этом различия между группами стали статистически значимыми ($p = 0,027$). Начиная с шести месяцев после АТП средняя концентрация креатинина в основной группе значимо отличалась (была ниже) от группы сравнения на протяжении всего оставшегося срока наблюдения. Если в основной группе уровень креатинина оставался стабильным на протяжении всего срока наблюдения, в среднем 0,16 ± 0,08 ммоль/л, то в группе сравнения уровень креатинина постепенно нарастал и к 5 годам составил 0,24 ± 0,09 ммоль/л. Как показал дисперсионный анализ с повторными измерениями, динамика креатинина в группах различалась статистически значимо – $p = 0,0129$ – рис. 1.

Уровень СКФ на момент выписки из стационара в основной группе составлял – 65 ± 22 мл/мин, в группе сравнения – 55 ± 24 мл/мин, что так-

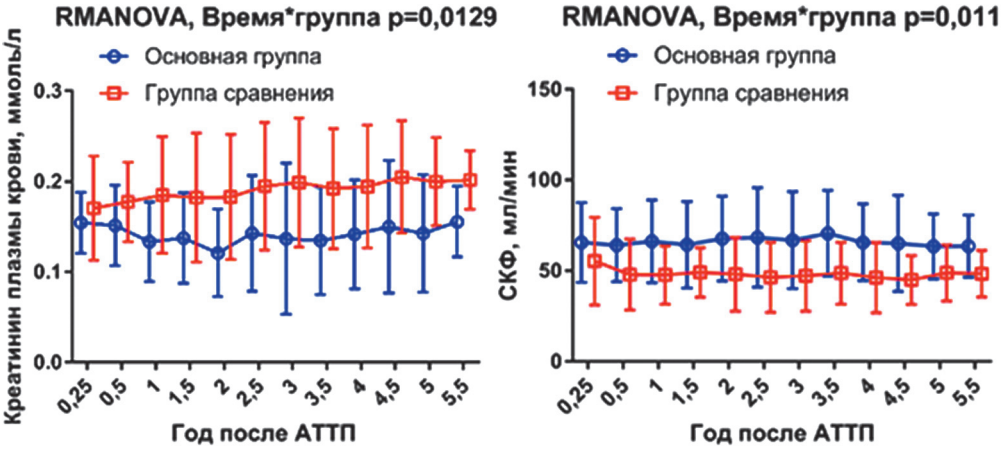


Рис. 1. **Динамика уровня креатинина и СКФ в отдаленном периоде после АТП (M ± SD)**

же не продемонстрировало статистических различий между группами на 30 сутки (p = 0,093). Различия по уровню СКФ, подобно уровню креатинина, стали статистически значимыми к 6 месяцам: в основной группе – 64 ± 20 мл/мин, в группе сравнения – 47 ± 19 мл/мин (p = 0,02). В целом динамика СКФ в обеих группах имела тенденцию к снижению, однако СКФ на протяжении всего периода наблюдения в основной группе была выше. Динамика СКФ в группах различалась статистически значимо – p = 0,011 – график 1. К концу наблюдения – 5,5 лет уровень СКФ в основной группе составил 63 ± 17 мл/мин, в группе сравнения – 48 ± 13 мл/мин.

Суточная протеинурия является не только косвенным показателем функции ПАТ, но и прогностическим маркером. На 30 сутки уровень суточной протеинурии в основной группе составил 0,43 ± 0,3 г/сут, в группе сравнения – 0,52 ± 0,32 г/сут, различия были статистически незначимы (p = 0,31). Также мы не отметили значимых различий через 6 месяцев после АТП (p = 0,084): в основной группе – 0,37 ± 0,27 г/сут, в группе сравнения – 0,50 ± 0,3 г/сут. Однако начиная с 1,5 лет после АТП и до конца наблюдения (5,5 лет) различия между группами были статистически значимы. Таким образом, общая динамика статистически значимо различалась в двух группах – p = 0,027 – рис. 2.

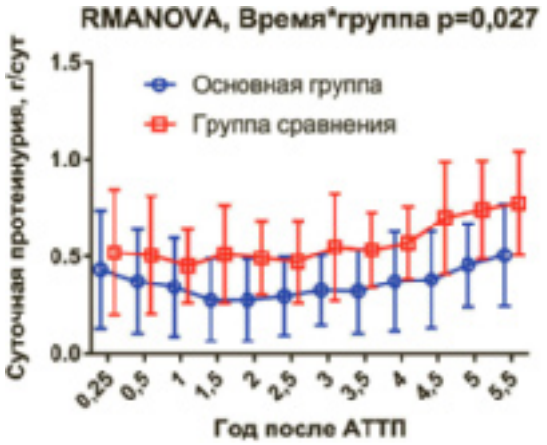


Рис. 2. **Динамика уровня суточной протеинурии в отдаленном периоде после АТП (M ± SD)**

Отличия между группами сохранялись на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения, что подтверждается динамикой креатинина (RMANOVA, время*группа p = 0,0129), клубочковой фильтрации (RMANOVA, время*группа p = 0,011) и суточной протеинурии (RMANOVA, время*группа p = 0,027). Указанные различия между группами преимущественно обусловлены большей тяжестью хронической

трансплантационной нефропатии у больных группы сравнения, что было подтверждено морфологическим исследованием трансплантатов.

Частота и тяжесть отторжения почечного аллотрансплантата

Развитие отторжение у пациентов с ПАТ мы оценивали по наличию клинико-лабораторной симптоматики (внезапного повышения уровня креатинина, суточной протеинурии, снижения СКФ) при исключении иных причин дисфункции ПАТ, а также при проведении морфологического исследования протокольных биопсий ПАТ или биопсий on demand. Морфологическую оценку патологии ПАТ мы проводили согласно международной классификации Banff 2007 года.

За весь период наблюдения у 2 из 30 пациентов основной группы (7%) и у 7 из 30 пациентов группы сравнения (24%) было выявлено отторжение – табл. 3.

Таблица 3

Частота отторжения и его морфологический вариант (согласно классификации Banff-2007) в двух группах

Диагностические категории	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
Banff IA	1	1
Banff IB	0	2
Banff IIA	1 (C4d+)	0
Banff IIB	0	1 (C4d+)
Banff III	0	1 (C4d+)
Хроническое смешанное отторжение	0	1 (C4d+)
Пограничные изменения	1 (C4d+)	0
Отторжение без морфологической верификации	0	2

У одного пациента основной группы и у одного пациента группы сравнения были отмечены повторные кризы отторжения. Суммарно за весь период наблюдения было диагностировано 11 эпизодов отторжения в двух группах.

Инцидентность (как функция риска) отторжения в основной группе составила 2,479 (95% ДИ 0,631; 6,748) на 100 пациенто-лет, а в группе сравнения – 9,877 (4,587; 18,75) на 100 пациенто-лет. Риск отторжения в основной группе был значительно ниже, чем в группе сравнения: IRR 0,2509 (95% ДИ 0,05386; 0,9167), p = 0,0358. Бессобытийная выживаемость (до первого криза отторжения) была значительно выше в основной группе: – рис. 3 (Log Rank p = 0,037; Breslow p = 0,025).

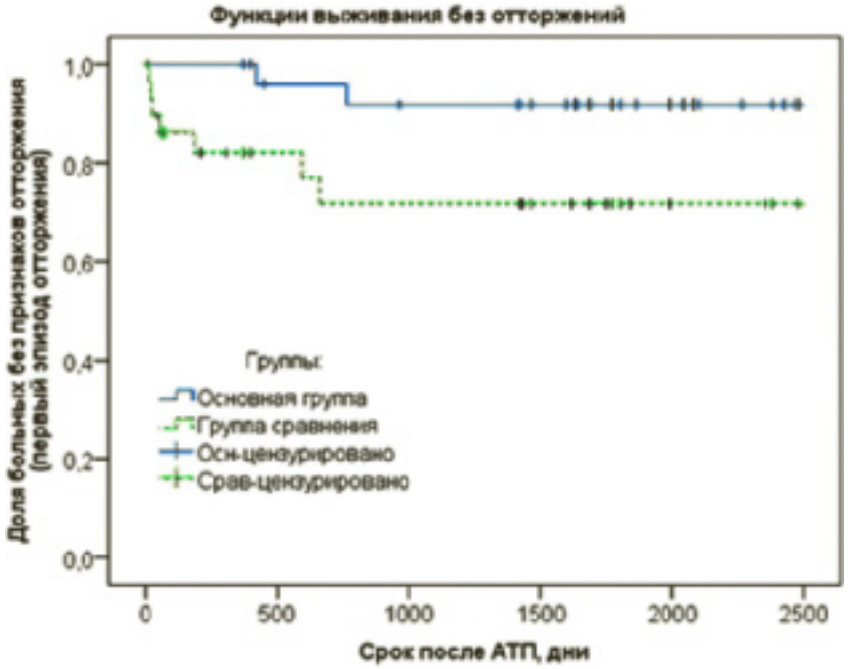


Рис. 3. **График выживаемости без отторжения АТП в двух группах**

Инфекционные осложнения

У 24 из 30 пациентов основной группы (80%) было зарегистрировано 52 эпизода инфекций и у 24 из 30 пациентов (80%) группы сравнения – 92 эпизодов инфекций. Все эпизоды инфекций были поделены на следующие типы – табл. 4.

Примечательно, что в основной группе было в 4 раза меньше эпизодов респираторных инфекций, в 2 раза – бессимптомной бактериурии и в 1,5 раза чаще обнаруживалась виремия по данным ПЦР исследования. Доля микроорганизмов в двух группах в целом были практически сопос-

Таблица 4

Типы инфекционных осложнений после трансплантации почки

Тип инфекции	Основная группа, % (n)	Группа сравнения, % (n)
Респираторные	3,85% (2)	9,68% (9)
Пиелонефрит	5,77% (3)	4,3% (4)
Бессимптомная бактериурия	50% (26)	50,54% (47)
Виремия	40,38% (21)	34,4% (32)
Все эпизоды	100% (52)	100% (92)

тавимы, что косвенно свидетельствует о том, что пациенты обеих групп в одинаковой мере подвержены контаминации вне- и внутрибольничными штаммами инфекций.

Мы проанализировали частоту развития любых инфекций в двух группах в зависимости от срока посттрансплантационного периода – рис. 4.

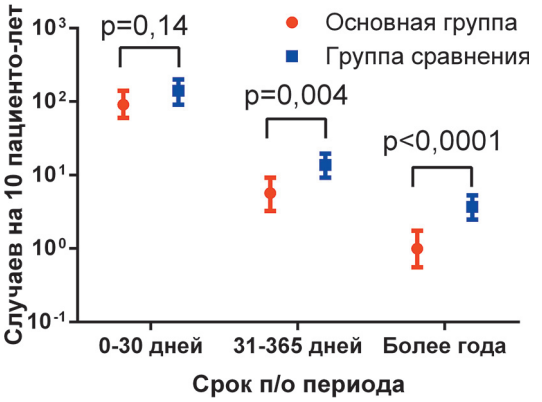


Рис. 4. **Распределение всех эпизодов инфекций в посттрансплантационном периоде**

Риск развития инфекций в обеих группах был непостоянен во времени. Мы выделили три ключевых временных периода. В течение первого месяца после АТП инцидентность («заболеваемость», отношение количества эпизодов инфекции к суммарному времени наблюдения) в основной группе составила 9,717 (95% ДИ 6,224; 14,46) на 1 пациенто-год. В группе сравнения – 14,41 (95% ДИ 9,976; 20,13). Риск инфекционных осложнений за 1 месяц после АТП в основной группе был несколько меньше, чем группе сравнения: IRR 0,6761 (95% ДИ 0,3964; 1,139), p = 0,14. В период от 31 дня до конца первого года, инцидентность в основной группе 5,682 (95% ДИ 3,246; 9,227), а в группе сравнения – 13,72 (95% ДИ 9,258; 19,59) на 10 пациенто-лет. Таким образом, риск инфекционных осложнений в основной группе был меньше, чем группе сравнения: IRR 0,4139 (95% ДИ 0,2206; 0,7546), p = 0,00369. Третий период включал период свыше 1 года наблюдения, инцидентность в основной группе составила 9,993 (95% ДИ 5,518; 17,46), а в группе сравнения – 37,08 (95% ДИ 24,83; 53,26) на 100 пациенто-лет. Таким образом, риск инфекционных осложнений в основной группе был меньше, чем группе сравнения: IRR 0,2695 (95% ДИ 0,1327; 0,5211), p < 0,0001.

Частота развития инфекций в обеих группах снижается по мере увеличение срока послеоперационного периода в геометрической прогрессии, однако в основной группе она ниже. За весь период наблюдения инци-

дентность в основной группе составила 4,299 (95% ДИ 3,21; 5,637), а в группе сравнения – 11,06 (95% ДИ 08,923; 11,06) на 10 пациенто-лет. Таким образом, риск инфекционных осложнений в основной группе был меньше, чем группе сравнения: IRR 0,3888 (95% ДИ 0,2754; 0,5445), $p < 0,0001$.

Риск развития инфекций во многом детерминирован иммуносупрессивной лекарственной нагрузкой, поэтому мы полагаем, что такое различие между группами обусловлено большим снижением целевой концентрации такролимуса в основной группе.

Особенности иммуносупрессивной терапии в двух группах

В послеоперационном периоде все пациенты придерживались стандартного трехкомпонентного протокола иммуносупрессии, состоящего из такролимуса, глюкокортикойдов и микофенолатов. Начальная доза такролимуса составила 0,1–0,2 мг/кг внутрь в сутки каждые 12 часов, затем дозы титруются до достижения уровня в крови 10–15 нг/мл в течение первых недель после трансплантации с постепенным снижением: 1 месяц С0 8–15 нг/мл, 2–3 месяц – 8–12 нг/мл, 3–6 месяц – 8–10 нг/мл, 6–12 месяцы – 7–8 нг/мл, >12 месяцев – 5–8 нг/мл. Преднизолон принимался всеми пациентами в стартовой дозе – 20 мг в первые сутки после АТП, в течение последующих 3 месяцев его доза снижалась до поддерживающей 5–10 мг/сут. Препараты микофеноловой кислоты или микофенолата мофетил назначались в стартовой дозе 720 мг 2 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки соответственно, начиная с 2 недели производили снижение дозы в 2 раза.

В дальнейшем мы придерживались тактики снижения дозы такролимуса при стабильной функции ПАТ и отсутствия признаков отторжения по данным протокольных биопсий на 30 и 180 сутки после АТП. Если по биопсии отсутствовали признаки отторжения и функция ПАТ была стабильна, начиная с 180 суток мы пробовали постепенно снижать концентрацию такролимуса у пациентов обеих групп. При дисфункции ПАТ мы делали биопсии по требованию. Если были признаки отторжения – проводили терапию согласно стандартным протоколам лечения криза отторжения. Если по данным биопсии имелись признаки хронической трансплантационной нефропатии без признаков отторжения или наличия токсичности ингибиторов кальциневрина – то проводили постепенное снижение дозы такролимуса.

Пациенты основной группы на протяжении первого года после АТП имели сопоставимую с группой сравнения концентрацию: так, через 3 месяца в основной группе концентрация была 9,24 ± 2,71 нг/мл, в группе сравнения – 11,97 ± 4,66 нг/мл ($p = 0,61$). Однако начиная с 1,5 лет (Основная группа – 6,64 ± 0,89 нг/мл, группа сравнения – 8,14 ± 0,96,

p = 0,004) и до конца анализируемого периода различия были статистически значимы.

Как показал дисперсионный анализ с повторными измерениями, динамика средней С0 концентрации такролимуса в крови в основной группе статистически отличалась от группы сравнения (p = 0,0017) – рис. 5.

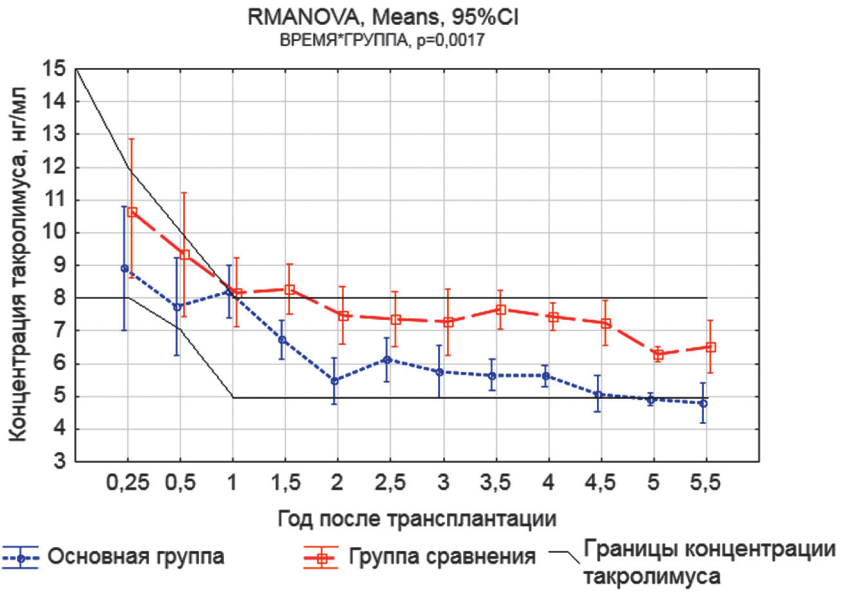


Рис. 5. **Уровень концентрации такролимуса в обеих группах**

На этапе в 2 года после АТП у 13 больных основной группы со стабильной функцией ПАТ была снижена концентрацию такролимуса на 20% ниже рекомендованной без повышения риска отторжения в последующем наблюдение. Таким образом, в целом концентрация такролимуса в основной группе была ниже на 23%.

Результаты иммунологических тестов

Все иммунологические исследования проводились на фоне отсутствии инфекционных осложнений, клинических и морфологических признаков отторжения трансплантата.

В отдаленном посттрансплантационном периоде было проведено сравнительное исследование основных субпопуляций лимфоцитов у больных двух групп и их сравнение с показателями практически здоровых лиц – кадровых доноров крови отделения переливания крови ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» – табл. 5.

Как видно из табл. 5, в основной группе было отмечено более высокое количество Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов (CD3+CD4+) 48,5 ±

Таблица 5

Количественные показатели основных клеточных субпопуляций у больных после ПАТ в двух группах, M ± SD

Показатель	Основная группа [1]	Группа сравнения [2]	P_{1-2}	Практически здоровые лица [3]	P_{1-3}	P_{2-3}
Лимфоциты (10^6/л)	2067 ± 445	1822 ± 529	0,26	2006 ± 399	0,7	0,4
CD3+ (%)	78,7 ± 10,4	81,2 ± 8,4	0,54	75,6 ± 6,59	0,68	0,11
CD3+CD4+ (%)	48,5 ± 7,3	43 ± 4,6	0,04	45,2 ± 5,6	0,26	0,3
CD3+CD8+ (%)	29,5 ± 8,9	36,1 ± 8,6	0,09	27,1 ± 6,24	0,4	0,016
Соотношение CD4+/CD8+	1,83 ± 0,72	1,29 ± 0,49	0,04	1,75 ± 0,46	0,73	0,035
CD19+ (%)	7,73 ± 3	5,06 ± 2,1	0,02	10,8 ± 2,98	0,01	<0,001
CD3–CD16+CD56+ (%)	11,8 ± 9,8	11,6 ± 9	0,96	11,6 ± 6,15	0,95	0,99
CD3+CD16+CD56+ (%)	7,8 ± 5,68	8,06 ± 5,85	0,92	7,21 ± 4,33	0,75	0,65

7,3%, чем в группе сравнения 43 ± 4,6% (p = 0,04). При сравнении данных групп с практически здоровыми лицами 45,2 ± 5,6%, в основной группе имелась некоторая тенденция к увеличению количества Т-хелперной субпопуляции (p = 0,26), а в группе сравнения – тенденция к снижению (p = 0,3), при этом достоверных различий не наблюдалось. Такие изменения могут характеризовать, что в основной группе среди Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов имеется большее количество Т-супрессорной субпопуляции лимфоцитов, чем в группе сравнения.

При анализе Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) между основной группой 29,5 ± 8,9% и группой сравнения 36,1 ± 8,6% отмечалась некоторая тенденция к их увеличению в группе сравнения (p = 0,09). В группе сравнения уровень Т-цитотоксических лимфоцитов был выше, чем в группе практически здоровых лиц 27,1 ± 6,24% (p = 0,016). Это демонстрирует, что, несмотря на более высокие уровни иммуносупрессии в группе сравнения, ее дозы оказывается недостаточно для количественного снижения Т-цитотоксических лимфоцитов. В основной группе и группе практически здоровых лиц различий не отмечалось (p = 0,4).

Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) был выше в основной группе 1,83 ± 0,72, чем в группе сравнения 1,29 ± 0,49 (p = 0,04), и не отличался от практически здоровых лиц без АТП 1,75 ± 0,46 (p = 0,73). В группе сравнения иммунорегуляторный индекс был достоверно ниже, чем в группе практически здоровых лиц (p = 0,035).

Данные показатели для Т-клеточного звена иммунитета характеризуют, что в группе сравнения сохраняется состояние иммунодефицита, обусловленное большей дозой иммуносупрессивной терапии. В основной группе уровень Т-клеточного звена иммунитета был максимально приближен к практически здоровым лицам, что может свидетельствовать о поддержании иммунологического гомеостаза и больших возможностях по развитию иммунного ответа на риски инфекционных осложнений.

Уровень В-лимфоцитов (CD19+) в основной группе 7,73 ± 3%, был достоверно больше по сравнению с группой сравнения 5,06 ± 2,1% (p = 0,02), однако ниже значений практически здоровых лиц 10,8 ± 2,98% (p = 0,01). В группе сравнения количество В-лимфоцитов более значимо отличалось от практически здоровых лиц без АТП (p < 0,0001). В обеих группах наблюдалось снижение количества В-лимфоцитов по отношению к практически здоровым лицам, однако в группе сравнения уровень В-лимфоцитов был более низким, что коррелировало с дозой иммуносупрессивной терапии.

Количество естественных киллерных клеток (CD3–CD16+CD56+) и Т-киллерных клеток (CD3+CD16+CD56+) в обеих исследуемых группах статически не различались (p = 0,96 и p = 0,92 соответственно), а также при попарном сравнении с практически здоровыми лицами.

Известно, что Т-регуляторные клетки (Т-рег) играют ведущую роль в поддержании периферической толерантности к алло- и аутоантигенам [Hall B.M., 2015]. Данное положение послужило основанием для изучения периферических Т-рег в крови по фенотипу CD3+CD4+CD25(hi)+CD127– у больных в двух группах в отдаленном посттрансплантационном периоде – табл. 6.

Таблица 6

Уровень Т-регуляторных клеток в периферической крови, M ± SD

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	P_{1-2}	Практически здоровые лица
CD3+CD4+CD25(hi) CD127– (% от CD3+CD4+)	2,3 ± 1,52	1,8 ± 0,63*	0,3	3,09 ± 0,88
CD3+CD4+CD25(hi) CD127– (10^6/л)	20,6 ± 10,76	12,9 ± 4,97*	0,04	28,7 ± 13,3

Примечание. * – достоверные различия с практически здоровыми лицами.

При изучении экспрессии маркеров Т-рег были получены результаты, свидетельствующие о том, что в основной группе сохраняется большее количество Т-рег 20,6 ± 10,76 × 10^6/л, чем в группе сравнения 12,9 ± 4,97 × 10^6/л, в среднем на 59% (p = 0,04). Данное показатели могут свидетельствовать, что в основной группе толерантность поддерживается за счет иммунологического контроля со стороны Т-рег, которые обладают цитолитической направленностью против аллогенного клона Т-лимфоцитов.

Уровень Т-рег в основной группе 20,6 ± 10,76 × 10^6/л практически не отличался от группы практически здоровых лиц 28,7 ± 13,3 × 10^6/л (p = 0,09). В группе сравнения уровень Т-рег 12,9 ± 4,97 × 10^6/л был значительно ниже, чем в группе практически здоровых лиц 28,7 ± 13,3 × 10^6/л (p < 0,001), что может повышать риски развития аутоиммунных заболеваний. Данное снижение Т-рег у больных с ПАТ может быть обусловлено с одной стороны применением фармакологической иммуносупрессии, в частности ингибиторов кальциневрина, которые снижают уровень Т-рег в крови [San Segundo D, 2006], с другой стороны, Т-рег могут мигрировать в лимфатические ткани или ткани трансплантата, что снижает их количество в циркуляции [Burrell B.E., 2012].

Выживаемость почечного аллотрансплантата и реципиентов

Из 60 пациентов, включенных в исследование, 14 утратили функцию ПАТ. Из них 4 пациента были из основной группы (13% от количества пациентов основной группы) и 10 из группы сравнения (33% от количества пациентов группы сравнения). Структура потерь ренальных аллотрансплантатов представлена в табл. 7.

Таблица 7

Структура утраты функции ПАТ в обеих группах

Причина потери	Основная группа (n = 4)	Группа сравнения (n = 10)
Смерть пациентов с функционирующим ПАТ	0	3
Отторжение ПАТ	0	2
IgA-нефропатия	1	0
Гипертонический нефроангиосклероз	1	0
Фокальный и сегментарный гломерулосклероз	1	3
Гидронефроз трансплантата	0	1
Тромботическая микроангиопатия на фоне тромбофилии	1	0
Тромбоз вены трансплантата	0	1

Трое пациентов группы сравнения умерли с функционирующим трансплантатом. Двое из них умерли вследствие тяжелой респираторной инфекции, третий – в связи с реактивацией гепатита В. Таким образом, однолетняя выживаемость трансплантата в основной группе составила 100% и для группы сравнения – 80%, двухлетняя – 100 и 80%, трехлетняя – 97 и 78%, четырехлетняя – 97 и 78%, пятилетняя – 97 и 70%, шестилетняя 87 и 67% соответственно.

Выживаемость трансплантатов в основной группе было значительно выше, чем в группе сравнения: Log Rank p = 0,009; Breslow p = 0,005 – рис. 6.

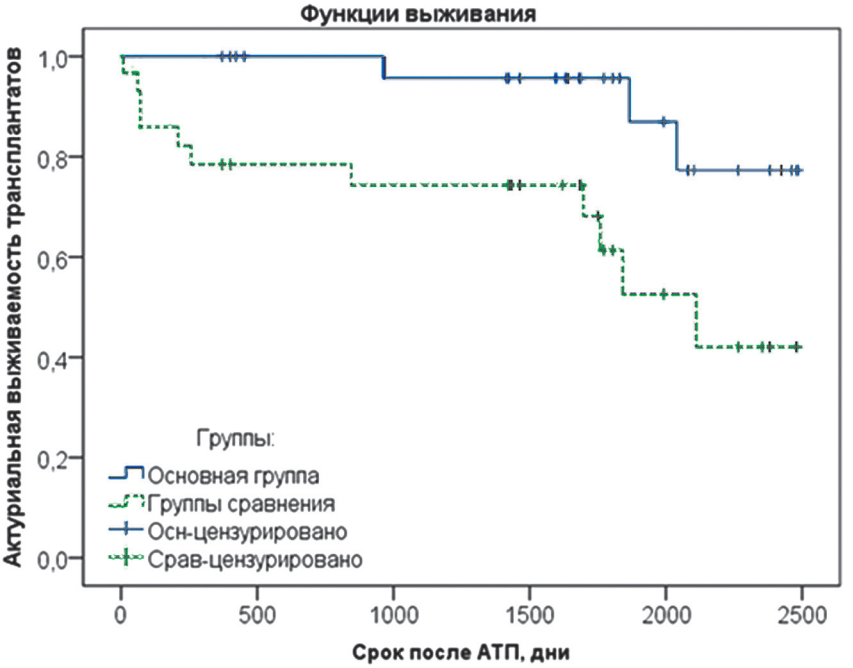


Рис. 6. **График выживаемости трансплантатов**

При оценке риска потери ПАТ за весь период наблюдения для основной группы инцидентность составила 3,307 (95% ДИ 0,89; 8,465) на 100 пациенто-лет, для группы сравнения – 11,89 (95% ДИ 5,691; 21,86) на 100 пациенто-лет. Таким образом, в основной группе риск потери ПАТ был ниже, чем в группе сравнения: IRR 0,2782 (95% ДИ 0,07562; 0,8657), p = 0,026.

Такое различие в выживаемости ПАТ между группами главным образом происходит за счет формирования частичной иммунологической толерантности между трансплантатом и реципиентом в основной группе. Это позволило безопасно снизить уровень иммуносупрессивной нагрузки

в позднем послеоперационном периоде. Применение ЭФХТ при трансплантации легких позволило повысить выживаемость легких в среднем на 4,9 лет [Jaksch P., 2012].

Выводы

1. Двухфакторный дисперсионный анализ свидетельствует, что ранее применение ТКИ способствует достоверному улучшению функции почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде, что подтверждается динамикой креатинина (RMANOVA, время*группа p = 0,0129), клубочковой фильтрации (RMANOVA, время*группа p = 0,011) и суточной протеинурии (RMANOVA, время*группа p = 0,027).
2. На фоне применения трансляционной клеточной иммунотерапии снижается риск отторжения почечного трансплантата (IRR 0,2509; 95% ДИ: от 0,05386 до 0,9167) и развития инфекционных осложнений (IRR 0,3888; 95% ДИ: от 0,2754 до 0,5445).
3. При наличии стабильной функции почечного аллотрансплантата и отсутствии признаков отторжения по данным протокольных биопсий на 180-е сутки возможно проводить плановое снижение дозы такролимуса с сохранением концентрации препарата в пределах терапевтического окна (не менее 5 нг/мл).
4. Применение трансляционной клеточной иммунотерапии сопровождается повышением на 59% количества Т-регуляторных клеток (CD3+CD4+CD25(hi)+CD127–), ответственных за поддержание иммунологической толерантности.
5. Проведение трансляционной клеточной иммунотерапии позволяет повысить долгосрочную выживаемость почечного трансплантата, что подтверждается снижением риска утраты трансплантата (IRR 0,2782; 95% ДИ: от 0,07562 до 0,8657).

Практические рекомендации

1. Процедуры трансляционной клеточной иммунотерапии следует проводить по модифицированной методике фотофереза. Начало курса не позднее 3–7 дней от момента трансплантации почки. Курс состоит из 15 процедур: в первые 2 недели после трансплантации почки по 2 процедуры в неделю, следующие 6 недель по 1 процедуре в неделю, в течение 3-го месяца – 1 раз в 2 недели, затем 1 раз в месяц в течение 4, 5 и 6 месяца после трансплантации почки.
2. При наличии кризов клеточного отторжения следует провести дополнительно 5 процедур трансляционной клеточной иммунотерапии с интервалами по 2 процедуры в неделю. При наличии гу-

морального компонента отторжения трансляционная клеточная иммунотерапия менее предпочтительна.

3. В качестве критерия оценки сохранения иммунологической толерантности в позднем послеоперационном периоде следует использовать количественный показатель уровня Т-регуляторных клеток, исследуемых по фенотипу: CD3+CD4+CD25(hi)+CD127–.
4. Плановое снижение основных компонентов иммуносупрессии на фоне ТКИ возможно проводить при наличии стабильной функции почечного трансплантата и отсутствии признаков отторжения по данным протокольных биопсий, сделанных на 180 сутки. Дополнительно через 2 года после трансплантации почки при отсутствии признаков отторжения возможно повторное снижение ингибиторов кальциневрина еще на 20%.

Список основных печатных работ, опубликованных по теме

1. Фаенко А.П. Значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в ингибировании процессов отторжения почечного трансплантата / **Фаенко А.П.**, Федулкина В.А., Ватазин А.В и соавт. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – № 18 (2). – С. 46–55.
2. Фаенко А.П. Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность / **Фаенко А.П.**, Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В. и соавт. // Нефрология. – 2016. – № 20 (6). – С. 33–41.
3. Фаенко А.П. Фотоферез при трансплантации почек / **Фаенко А.П.**, Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В. и соавт. // Нефрология. – 2016. – № 20 (6). – С. 42–48.
4. Фаенко А.П. Отдаленные результаты профилактического применения фотофереза при трансплантации почки / **Фаенко А.П.**, Зулькарнаев А.Б., Чуксина Ю.Ю. и соавт. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – № 20 (1). – С. 55–65.
5. Фаенко А.П. Отдаленные клинические результаты применения фотофереза в качестве профилактики отторжения почечного аллотрансплантата / **Фаенко А.П.**, Зулькарнаев А.Б., Федулкина В.А. и соавт. / Клиническая нефрология. – 2018. – № 2. – С. 37–42.
6. Фаенко А.П. Инфекционные осложнения в отдаленном посттрансплантационном периоде у реципиентов почечного трансплантата в сочетании с фотофорезом / **Фаенко А.П.**, Зулькарнаев А.Б., Федулкина В.А. и соавт. // Урология. – 2018. – № 5. – С. 20–26.
7. Faenko A. Extracorporeal photopheresis as a way to reduce immunosuppressive load in late period after renal transplantation / Faenko A., Zulkarnaev A., Vatazin A. et al. // Nephrology Dialysis Transplantation, 2018. – 33 (1) – P. 593–594.

Список принятых сокращений

АТП – аллотрансплантация трупной почки
ДИ – доверительный интервал
ИКР – интерквартильный размах
ПАТ – почечный аллотрансплантат
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
Т-рег – Т-регуляторный клетки
ТКИ – трансляционная клеточная иммунотерапия
ЭФХТ – экстракорпоральная фотохимиотерапия
ХБП – хроническая болезнь почек
ХТН – хроническая трансплантационная нефропатия
IRR – incidence rate ratio

МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ДЛЯ БИОИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Боброва М.М., Агапов И.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

Разработка быстрых и эффективных способов восстановления поврежденных или утраченных органов и фрагментов тканей – это важнейшая задача современной регенеративной медицины. Существующие медицинские имплантаты из синтетических материалов имеют некоторые преимущества (в том числе и улучшенные механические свойства), но методы получения таких имплантатов не позволяют повторить необходимые архитектуру, микро- и наноструктурные особенности и функциональную активность нативных тканей. Эта проблема может быть решена использованием в регенеративной медицине биологических конструкций, включающих в себя компоненты нативной ткани. Децеллюляризация органов, то есть получение лишенного клеток межклеточного матрикса за счет перфузии с растворами детергентов, является одной из новых технологий в регенеративной медицине для создания трансплантатов и скаффолдов. При использовании данного метода сохраняется состав, архитектура, сосудистое русло и биологическая активность межклеточного матрикса. Компоненты межклеточного матрикса в составе изделий создают естественное микроокружение, благоприятное для клеток, схожее с нативным, а также межклеточный матрикс может быть прекрасным материалом для клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки, так как межклеточный матрикс – это не инертный компонент, а динамический регулятор функционирования клеток (Londono R. et al., 2015). Метод децеллюляризации позволяет получить васкуляризованный межклеточный матрикс печени с разветвленной системой пор (Baptista P.M. et al., 2011). Основными компонентами матрикса являются коллаген (тип I, III, IV, небольшое количество VI, XIV и XVIII типа), фибронектин, ламинин, элас-

тин, гликозоаминогликаны и протеогликаны и связанные с ними факторы роста клеток и цитокины. Таким образом, нативный трехмерный матрикс является перспективным материалом для тканевой инженерии и регенеративной медицины (Nelson C.M. et al., 2006; Stellaro T.R. et al., 2010).

Необходимо отметить, что трехмерная микро- и наноструктура (система микро- и нанопор, микро- и нанофибрилл) биосовместимых матриксов имеет определяющее значение для эффективности их использования при замене участков поврежденных или утраченных органов и тканей. Метод сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ), основывающийся на объединении техники ультрамикротомии с последовательным анализом поверхности наноразмерных структур после произведенного среза методом сканирующей зондовой микроскопии, позволяет исследовать нативную трехмерную микро- и наноструктуру биоматериалов с разрешением в десятки нанометров (Efimov A.E. et al., 2014; Mochalov K.E. et al., 2013). Использование данной методики для наномасштабного контроля трехмерной морфологии, структуры, а также пространственной организации матрикса является ключевым аспектом, необходимым для получения высокоэффективных клеточных конструкций с нативными структурными и биологическими свойствами.

Цель исследования

Разработка биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени, исследование их структуры и биологических свойств.

Задачи исследования

1. Разработать методики, позволяющие получить биодеградируемые скаффолды на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и 2D-композитных скаффолдов из фиброина шелка.
2. Исследовать особенности микро- и наноструктуры, механических свойств, биодеградации разработанных скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени.
3. Исследовать биологические свойства разработанных биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени.
4. Оценить регенеративный потенциал разработанных биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в экспериментальной модели заживления полнослойной раны кожи.

Научная новизна

1. Разработаны оригинальные методики получения большого спектра биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и 2D-композитных скаффолдов из фиброина шелка.
2. Впервые изучены и охарактеризованы микро- и наноструктурные особенности биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и 2D-композитных скаффолдов методом сканирующей зондовой нанотомографии.
3. Впервые показано, что особенности микро- и наноструктуры и топографии поверхности, физико-механические свойства определяют высокий уровень регенеративного потенциала и биологических свойств биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и 2D-композитных скаффолдов в модели *in vitro*.
4. Впервые показан высокий регенеративный потенциал биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в виде фрагментов межклеточного матрикса и 2D-композитных скаффолдов *in vivo* в экспериментальной модели заживления полнослойной раны кожи.

Практическая значимость

Разрабатываемые методы позволят создать перспективные биомедицинские конструкции для биоинженерии, поскольку разработанные в ходе работы биодеградируемые скаффолды на основе децеллюляризованной ткани печени могут стать универсальными бесклеточными платформами для создания персонализированных биомедицинских клеточных продуктов. Полученные конструкции после витализации собственными клетками пациента могут стать одними из эффективных продуктов для регенеративной медицины.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе выполнения диссертационной работы был использован комплекс молекулярно-биохимических, гистологических, физико-химических, клеточных, микроскопических методов исследований:

1. Получение децеллюляризованной ткани печени крысы породы Wistar.
2. Изготовление макрочастиц из децеллюляризованной ткани печени крысы породы Wistar, изготовление лиофилизированных фрагментов децеллюляризованной ткани печени крысы породы Wistar, из-

готовление скаффолдов в виде пленок, содержащих микрочастицы децеллюляризованной ткани печени крысы породы Wistar.
3. Изучение структуры разработанных биодеградируемых скаффолдов методами сканирующей электронной микроскопии и сканирующей зондовой нанотомографии.
4. Изучение механических свойств децеллюляризованной ткани и скаффолдов с включенными в состав микрочастицами децеллюляризованной ткани печени крысы породы Wistar на разрывной машине, изучение скорости биодеградации биосовместимых конструкций в ферментативной среде.
5. Методы культивирования мышиных фибробластов 3T3 и клеток культуры гепатокарциномы человека Hep-G_2 на разработанных биодеградируемых скаффолдах, оценка адгезии и пролиферации клеток с применением 3-[4,5-диметилтиазолил-2-ел]-2,5-дифенилтетразолиум бромида (MTT), и флуоресцентной микроскопии.
6. Оценка и сравнение регенеративного потенциала лиофилизированных фрагментов децеллюляризованной ткани печени и скаффолдов в виде пленок, содержащих микрочастицы децеллюляризованной ткани печени крысы породы Wistar, в экспериментальной модели заживления полнослойной раны кожи крысы.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный метод получения микрочастиц межклеточного матрикса со средним размером 1–5 мкм позволяет получить композитные 2D-скаффолды с наноструктурированной поверхностью.
2. Полученные по оригинальной методике фрагменты межклеточного матрикса и композитные 2D-скаффолды с включенными в состав микрочастицами межклеточного матрикса печени являются биосовместимыми, поддерживают адгезию и пролиферацию клеток.
3. Разработанные по оригинальной методике биодеградируемые скаффолды на основе децеллюляризованной ткани печени в модельной системе ускоряют заживление раны кожи и характеризуются высоким уровнем регенеративного потенциала.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечена достаточным объемом экспериментальных исследований (2 линии клеток – Hep-G_2 и 3T3 для экспериментов по исследованию биосовместимости *in vitro* и 20 самцов крыс породы Wistar для экспериментов по

исследованию биосовместимости *in vivo*) и применением современных лабораторных и инструментальных методов анализа (сканирующая электронная микроскопия, сканирующая зондовая микроскопия, сканирующая зондовая нанотомография, биохимические методы исследований, методы работы с клеточными линиями), а также адекватных методов статистической обработки данных.

Апробация работы состоялась 9 июля 2019 года на совместной конференции научных и клинических подразделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»).

Результаты и материалы, полученные в рамках диссертационного исследования, представлены на 8 российских конференциях: VII Всероссийский съезд трансплантологов, XXI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2014», XXII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2015», II Национальный конгресс по регенеративной медицине, XXVII Зимняя молодежная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии», XXIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2016», VIII Всероссийский съезд трансплантологов, Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2017», Третий российский национальный конгресс с международным участием «Трансплантация и донорство органов», IX Всероссийский съезд трансплантологов; и 3 международных конференциях: XLIII Congress of the European Society for Artificial Organs, 44th ESAO and 7th IFAO Congress, 45th ESAO Congress.

Внедрение результатов исследования в практику

Технология децеллюляризации ткани печени и метод получения композитных скаффолдов на основе фиброина шелка разработаны и внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова». Технология исследования бидеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени методом сканирующей зондовой нанотомографии внедрена в практику ООО «СНОТРА» (участник Фонда Сколково).

Материалы и методы исследования

Децеллюляризация печени крысы

Децеллюляризацию печени крысы породы Wistar проводили через портальную вену. На первом этапе печень перфузировали натрий-фосфатным

буфером со скоростью 150 мл/ч, чтобы освободить орган от крови. Далее готовили три группы образцов печени, в процедуре децеллюляризации которых использовали 3 варианта лизирующих растворов для перфузии следующего состава: группа 1. 500 мл натрий-фосфатного буфера, 0,1% додецилсульфата натрия, 1% тритона X-100; группа 2. Последовательная перфузия двух растворов 0,1% додецилсульфата натрия в натрий-фосфатном буфере (500 мл) с увеличивающейся концентрацией тритона X-100: 1 и 2%; группа 3. последовательная перфузия трех растворов 0,1% додецилсульфата натрия в натрий-фосфатном буфере (500 мл) с увеличивающейся концентрацией тритона X-100: 1%, 2 и 3%. Перфузию проводили со скоростью 150 мл/ч. Содержащиеся в растворах детергенты удаляли из печени перфузией с натрий-фосфатным буфером со скоростью 150 мл/ч.

Анализ сосудистого русла матрикса печени крысы

Децеллюляризованную печень крысы окрашивали на выявление сосудистого русла путем перфузии 0,5% раствора голубого декстрана с молекулярной массой 2 МДа со скоростью 150 мл/ч.

Получение макрочастиц децеллюляризованной ткани печени крысы

Для получения макрочастиц децеллюляризованную ткань печени крысы измельчали с помощью хирургических ножниц, перемещали в пробирку и доводили объем до 15 мл раствором 15% глицерина в натрий-фосфатном буфере с pH = 7,4. Инкубировали 20 минут, после чего центрифугировали 10 минут при 8500 g. Осадок измельчали в жидком азоте с помощью предварительно охлажденных пестика и ступки в течение 5 минут. Полученные частицы перемещали в чистую предварительно охлажденную пробирку и доводили объем до 25 мл дистиллированной водой при перемешивании. Полученную массу пропускали через марлю, сложенную вдвое, для избавления от крупных не размельченных частиц ткани. Оставшуюся суспензию частиц центрифугировали 3 раза по 10 минут 450 g. После каждого центрифугирования отбирали супернатант. Из полученного осадка отбирали 500 мкл и переносили в 500 мкл 70% этанола, центрифугировали 3 раза по 5 минут при 450 g. Процесс фракционирования частиц контролировали визуально на оптическом микроскопе Carl Zeiss Axio Vert.A1 (Carl Zeiss, Германия) с камерой Axiocam 305 color (Carl Zeiss, Германия). После фракционирования 80% макрочастиц имели размер в диапазоне 207 ± 50 мкм.

Получение микрочастиц децеллюляризованной ткани печени крысы

Для получения микрочастиц децеллюляризованную ткань печени крысы измельчали с помощью хирургических ножниц, перемещали в

пробирку и доводили объем до 15 мл раствором 15% глицерина в натрий-фосфатном буфере с pH = 7,4. Инкубировали 20 минут, после чего центрифугировали 10 минут при 8500 g. Осадок измельчали в жидком азоте с помощью предварительно охлажденных пестика и ступки в течение 15 минут. Полученные частицы перемещали в чистую предварительно охлажденную пробирку и доводили объем до 35 мл дистиллированной водой при перемешивании. После оседания полученной суспензии частиц в течение суток, отбирали верхнюю 1/3 часть суспензии осевших частиц, которые центрифугировали в течение 10 минут при 1355 g дважды. Затем супернатант центрифугировали 10 минут при 720 g. Полученный супернатант центрифугировали 10 минут при 12 100 g 4 раза. После этого, отбирали супернатант полностью, полученный осадок разводили в бидистиллированной воде в объеме в 10 раз меньшем, чем объем отобранной суспензии частиц после измельчения в жидком азоте.

Изготовление скаффолдов в виде пленок

Скаффолды в виде пленок изготавливали на основе фиброина шелка методом полива. Фиброин для изготовления скаффолдов выделяли из шелковых нитей тутового шелкопряда *Bombyx mori*. Для этого нити шелка диаметром 4-0 (Моснитки, Россия) в количестве 1 г разрезали на фрагменты по 0,5 см. Кипятили на водяной бане в течение 40 минут в растворе с добавлением двууглекислого натрия для очистки нитей от серицина и других примесей. Затем промывали 3600 мл дистиллированной воды. Кипятили 3 раза по 30 минут в бидистиллированной воде, промывая после каждого кипячения 3600 мл дистиллированной воды. После чего высушивали в сушильном шкафу. Для получения водного раствора фиброина в 1 мл спиртового раствора хлорида кальция раствора приготовленного из расчета 389 мг хлорида кальция, 388 мкл этанола и 544 мкл бидистиллированной на 1 мл, вносили навеску фиброина до конечной концентрации 130 мг/мл. Нагревали на водяной бане при 40 °C в течение 4 часов. После чего производили четырехкратный диализ раствора против бидистиллированной воды и спектрофотометрическое определение концентрации фиброина на установке Thermo Genesis 10 UV (Thermo Fisher Scientific, США) в полученном после диализа растворе при длине волны 280 нм (коэффициент молярной экстинкции фиброина 1,07). Полученный водный раствор фиброина разводили до концентрации 20 мг/мл и наносили на поверхность полированного тефлона, высушивали в течение 48 часов при комнатной температуре. После высушивания, на полученные скаффолды в виде пленок наносили 96% этанол и инкубировали в течение 30 минут, затем скальпелем отделяли пленки от поверхности тефлона. Изолированные пленки переносили в 70% этанол. Для изготовления композитных скаффолдов на основе фиброина шелка в виде пленок в раствор фиброи-

на шелка вносили суспензию микрочастиц децеллюляризованной ткани печени крысы. Перед внесением суспензию тщательно диспергировали и вносили в раствор для изготовления скаффолда до конечной концентрации микрочастиц 8 мг/мл.

Изучение механических свойств полученных скаффолдов

Изучение механических свойств конструкций проводили в лаборатории химии и технологии материалов для сердечно-сосудистой хирургии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии Института имени А.Н. Бакулева под руководством Новиковой С.П. Исследование механических свойств полученных образцов проводили на разрывной машине Zwick/Roell BZ 2.5/TNIS (Zwick GmbH & Co. KG, Германия). Для работы на аппарате готовили препаратов размером 5 см в длину и 15 мм в ширину. Было две группы образцов: группа 1 – скаффолды в виде пленок на основе фиброина шелка, группа 2 – композитные скаффолды в виде пленок на основе фиброина шелка с микрочастицами децеллюляризованной ткани печени крысы. В каждой группе было по 5 образцов. Толщину образцов измеряли и учитывали при расчетах. Образцы помещали в зажимы прибора. Предварительная нагрузка была равна 0,05 Н. Далее проводили испытание образцов на растяжение со скоростью 50 мм/мин. Измеряли значения двух величин: прочность на разрыв в МПа и эластичность или удлинение в процентах от первоначальной длины образца. Полученные кривые зависимости силы от удлинения обрабатывали статистически с помощью программы TestXpert (Zwick Roell, Германия).

Анализ структуры образцов методом сканирующей зондовой нанотомографии

Анализ трехмерной структуры образцов фрагментов децеллюляризованной ткани печени крысы методом сканирующей зондовой нанотомографии был выполнен с использованием зондовой нанолаборатории Ntegra Tomo (NT-MDT, Москва). Данный приборный комплекс представляет собой комбинацию сканирующего зондового микроскопа и ультрамикротома (Leica EM UC6, Leica Microsystems GmbH, Австрия) и позволяет получать СЗМ-изображения поверхности образца непосредственно после выполнения сверхтонких срезов поверхности ультрамикротомом. Образцы фиксировали в растворе 2,5% глутарового альдегида в фосфатно-солевом буфере в течение 2 часов в темноте при +4 °С. Далее фиксированные образцы отмывали 3 раза по 10 минут в фосфатно-солевом буфере. Затем образцы обезвоживали проводкой по спиртам с увеличивающейся концентрацией (30–50–70–80–96%), инкубируя 10 минут в каждом, и переносили в пропиленоксид, в котором проводили инкубацию 3 раза по

10 минут. Далее образцы переносили в смесь пропиленоксид : эпоксидная смола в соотношении 1 : 1 и инкубировали в этой смеси в течение 30 минут комнатной температуре, затем проводили инкубацию в течение 30 минут в смеси пропиленоксид : эпоксидная смола в соотношении 1 : 2 комнатной температуре. Образцы переносили в эпоксидную смолу и инкубировали при температуре 45 °С в течение 24 часов и при температуре 60 °С в течение 72 часов до полного затвердевания. После этого выполняли серию последовательных срезов образцов. Последовательные срезы образца выполнялись с использованием ультразвукового алмазного ножа Ultra sonic 35 (Diatome AG, Швейцария) с шириной режущей кромки 3,0 мм. СЗМ-измерения проводились в полуконтактном режиме при скорости сканирования 1 Гц с использованием кремниевых зондов-кантилеверов ETALON HA_HR (Tipsnano OÜ, Эстония) с резонансной частотой 390 кГц и радиусом кривизны острия <10 нм. Первичная обработка СЗМ изображений проводилась в программе Nova ImageAnalysis 1.0.26.1443 (NT-MDT, Москва). По полученной серии СЗМ-изображений была реконструирована трехмерная структура образца. Для визуализации трехмерной структуры использовался программный пакет ImagePro Plus 6.0 (MediaCybernetics Inc, США).

Анализ цитотоксичности образцов

Оценку цитотоксичности проводили согласно ГОСТ ISO 10993-2-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*» с помощью 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромида (МТТ). Анализ цитотоксичности образцов производили на примере линии клеток мышиных фибробластов 3Т3. Для этого мышиные фибробласты 3Т3 культивировали в 300 мкл культуральной среды DMEM-low glucose, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 4 мМ глутамина и 40 мкг/мл гентамицина, в 96-луночном планшете в термостате при 37 °С, 5% CO_2 в течение 3 дней. Затем производили смену питательной среды и вносили образцы в лунки: на 1 лунку один фрагмент. Далее инкубировали образцы в термостате при 37 °С, 5% CO_2 в течение 7 дней. В качестве контроля использовали культуральный пластик. Далее в каждую лунку планшета вносили по 60 мкл раствора МТТ с концентрацией 5 мг/мл. Инкубировали в термостате при 37 °С при содержании 5% CO_2 в течение 4 часов до выпадения темно-синих кристаллов формазана. Затем планшет центрифугировали в течение 5 минут при 885 g, предварительно удалив исследуемые образцы. Супернатант удаляли, осадок формазана растворяли в 300 мкл диметилсульфоксида в течение 20 минут и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 540 нм на приборе Picon (Picon incorporated company, Униплан, Россия).

Анализ пролиферативной активности клеток на скаффолдах и лиофилизированных фрагментах децеллюляризованной ткани

Эксперимент проводили в 96-луночном планшете. Для проведения эксперимента скаффолды на основе фиброина шелка и лиофилизированные фрагменты децеллюляризованной ткани печени позиционировали в лунки планшета. В качестве контроля использовали культуральный пластик. Перед проведением теста образцы подвергали стерилизации: скаффолды сначала обрабатывали 70%-ным спиртом в течение 30 минут, затем облучали ультрафиолетом (Длина волны 253,7 нм, лампа Philips TUV 15W/G15; Philips Lighting B.V., Нидерланды) скаффолды и лиофилизированные фрагменты в течение 30 минут. После этого в планшет вносили стерильный раствор фосфатно-солевого буфера и инкубировали в течение 15 минут, после чего производили смену фосфатно-солевого буфера. Данную процедуру повторяли три раза. Далее в планшет вносили по 300 мкл среды инкубации на 30 минут.

Суспензию клеток в среде инкубации переносили в 96-луночные планшеты из расчета 1000 клеток лунку. В эксперименте использовали две линии клеток – линию мышиных фибробластов 3T3 и линию клеток гепатокарциномы человека Hep-G_2. Клетки инкубировали в термостате при 37 °C и 5% CO_2 в течение 7 дней.

Оценку адгезии и пролиферативной активности клеток проводили визуально с помощью микроскопа Carl Zeiss Axio Vert.A1 (Zeiss, Германия). Для этого образцы окрашивали флуоресцентным красителем DAPI, который связывается с ДНК клеток. Перед окрашиванием производили двукратную отмывку образцов от среды инкубации и неадгезированных клеток раствором фосфатно-солевого буфера. После этого вносили водный раствор красителя с концентрацией 3 мкг/мл из расчета 300 мкл на чашку Петри и инкубировали в термостате при 37 °C и 5% CO_2 в течение 5 минут. Затем образцы двукратно отмывали от несвязавшегося красителя раствором фосфатно-солевого буфера. Полученные образцы анализировали на флуоресцентном микроскопе с помощью фильтра с диапазоном возбуждения 360–370 нм, диапазоном эмиссии 420–470 нм.

Изображения клеток получали с помощью камеры Axiocam 305 color (Carl Zeiss, Германия), полученные изображения обрабатывали в программе Zen 2.3 Blue Edition (Carl Zeiss, Германия). По полученным изображениям проводили подсчет клеток в поле зрения микроскопа.

Изготовление образцов децеллюляризованной ткани печени

Децеллюляризованную печень измельчали хирургическими ножницами, размер полученных фрагментов 8 ± 2 мм. Полученную массу перемещали в пробирку и инкубировали в бидистиллированной воде в течение 30 минут. Далее переносили децеллюляризованную ткань в чашку Петри

и отбирали избытки влаги, сохраняя расстояние между частями матрикса вдвое больше их размера. В течение одного часа замораживали образцы при температуре –80 °C, затем лиофильно высушивали с помощью лиофильной сушки IlShinBioBase FD8580 (IlShinBioBase Co. Ltd., Южная Корея). Полученные лиофильно высушенные образцы измельчали до размера 2 × 2 мм и стерилизовали под ультрафиолетом (Длина волны 253,7 нм, лампа Philips TUV 15W/G15; Philips Lighting B.V., Нидерланды) в течение 30 минут.

Проведение эксперимента по заживлению полнослойной кожной раны крысы in vivo

Эксперимент *in vivo* проводили на модели заживления кожного покрова крысы породы Wistar. Эксперимент проходил на шести группах животных: группа 1 – отрицательный контроль, нанесенную рану не покрывали каким-либо материалом, способствующим заживления кожи, группа 2 – экспериментальная, рану покрывали фрагментами лиофилизированной децеллюляризованной ткани печени крысы, группа 3 – экспериментальная, рану покрывали скаффолдами в виде пленок на основе фиброина шелка, группа 4 – экспериментальная, рану покрывали скаффолдами в виде пленок на основе фиброина шелка с внесенными в состав микрочастицами децеллюляризованной ткани печени крысы. В каждой группе было по 5 крыс. Все манипуляции производили под ингаляционным эфирным наркозом, обеспечиваемым с помощью эксикатора из расчета 50 мг/кг, при этом животные находились на спонтанном дыхании. Крысу фиксировали на операционном столе, на спине в области лопаток выщипывали шерсть, кожу обрабатывали 70% спиртом. Наносили хирургическими ножницами круглую рану таким образом, чтобы были затронуты все слои кожи: эпидермис, дерма и гиподерма. Рану обрабатывали 0,05% водным раствором хлоргексидин биглюконата. Далее раны крыс из контрольной группы покрывали стерильной марлевой повязкой. На раны животных экспериментальных групп размещали образцы конструкций, затем рану смачивали 0,05% водным раствором хлоргексидин биглюконата и покрывали стерильной марлевой повязкой. Конструкции для групп 2 и 3 подготавливали следующим образом: На поверхность раны крыс распределяли частицы лиофильно высушенного матрикса печени так, чтобы рана была закрыта на 70%. Конструкции в виде пленок из групп 4,5 и 6 распределяли на слегка подсушенной ране, расправляя края пленки, до полного смачивания пленки на ране. Всех крыс помещали в одиночные клетки, с полным доступом воды и пищи. Оценку заживления кожных покровов для экспериментальных группы проводили на 3, 9, 14, 18 и 23-й день эксперимента, для контрольной – на 3, 9, 14, 18, 23, 28, 35, 40-й день. Изображения ран получали с помощью фотокамеры Nikon D5100 18-105

VR Kit с объективом Nikon AF-S DX 18-105 mm f/3,5-5,6 G ED VR (Nikon, Япония). В качестве количественной характеристики успешной терапии раны использовали коэффициент уменьшения раны, рассчитываемый по формуле:

$$A = \frac{A_0 - A_t}{A_0} \times 100\%,$$

где A_0 – диаметр раны при ее нанесении; A_t – диаметр раны в контрольный день.

По полученным значениям строили кривые заживления кожного покрова. По достижению визуального полного закрытия полнослойной кожной раны, производили забор образцов кожи размером 20 × 20 мм, фиксировали с помощью смеси формалина, этанола и уксусной кислоты в объемном соотношении 4 : 1 : 0,3 и проводили гистологический анализ ткани.

Статистическая обработка результатов экспериментов

Данные были обработаны методом дисперсионного анализа. Статистическая значимость различий результатов оценивалась по критерию Манна–Уитни. Уровень статистической значимости p считали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

В рамках работы были получены образцы печени, последовательно децеллюляризованной тремя 0,1% растворами додецилсульфат натрия, содержащими 1, 2 и 3% тритона X-100, путем перфузии через портальную вену. Образцы представляют собой освобожденный от клеток полупрозрачный матрикс печени крысы (рис. 1).

Чтобы продемонстрировать сохранение функционального сосудистого русла, матрикс децеллюляризованной ткани печени крысы окрашивали внутрисосудистым введением раствора голубого декстрана. На рис. 1, в, продемонстрировано сохранение сосудистого русла, как крупных сосудов, так и мелких капилляров. При анализе гистологических препаратов было показано, что после перфузии сохранен нативный структурный матрикс. Гистологическая оценка не показала ядерного или цитоплазматического окрашивания в децеллюляризованной ткани. Далее был проведен анализ содержания остаточной ДНК после выделения тотальной ДНК из образцов нативной и децеллюляризованной ткани печени. Концентрация остаточной ДНК в исследуемых образцах децеллюляризованной ткани печени крысы составила 38 ± 8 нг на 1 мг сухого веса нативной ткани, что составляет менее 1% от количества ДНК в нативной ткани. А также не было обнаружено фрагментов остаточной ДНК длиной более 200 пар нуклеотидов. Таким образом, полученная децеллюляризованная ткань

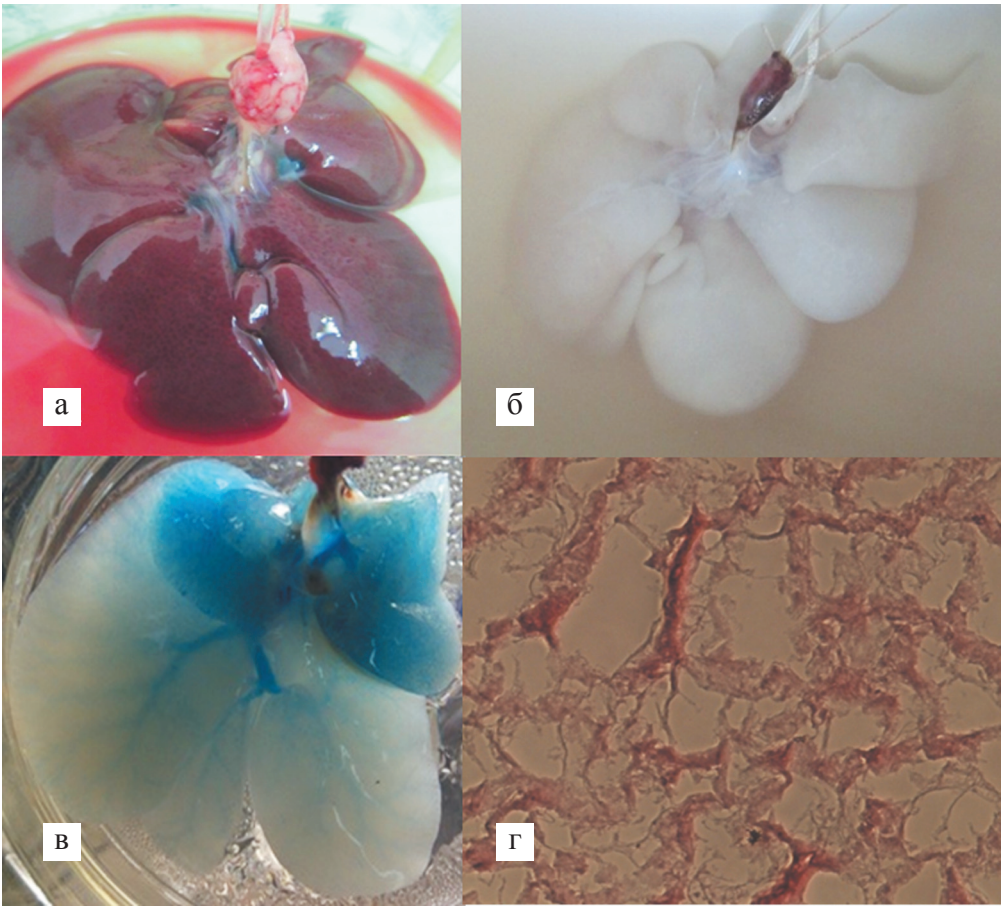


Рис. 1. **Децеллюляризация печени крысы породы Wistar: а – нативная печень; б – децеллюляризованная печень; в – визуализированная сосудистая сеть печени путем перфузии 0,5% раствора голубого декстрана; г – межклеточный матрикс печени, окрашивание гематоксилин-эозин, ×200**

печени крысы отвечает минимальным критериям успешного удаления клеточного материала из межклеточного матрикса и может быть использована для дальнейших экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Биохимический состав децеллюляризованной ткани печени крысы проводили на MS/MS-спектрометре. Было показано, что в состав полученного межклеточного матрикса входят: коллаген I, III, IV и VI типов, бигликан, фибриллин.

Далее из децеллюляризованной ткани были получены три вида конструкций: макрочастицы, со средним размером 200 мкм, микрочастицы, со средним размером 1–5 мкм, и фрагменты лиофилизированной децеллюляризованной ткани печени крысы.

Наноструктуру межклеточного матрикса исследовали методами сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) и сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ). СЗМ анализ межклеточного матрикса макрочастицы децеллюляризованной ткани печени подтвердил данные гистологического исследования об отсутствии клеток в матриксе после децеллюляризации ткани печени. Была выявлена шероховатая и извилистая топография полученного матрикса (рис. 2).

В ходе анализа полученной методом СЗНТ трехмерной реконструкции была выявлена высокопористая структура матрикса децеллюляризованной печени с большим количеством нанопор, степень объемной пористости составила 78,4 ± 4,7%, отношение площади поверхности к объему составило 5,81 ± 0,10 μm^{-1}. Также были обнаружены микропоры со средним размером от 2,5 до 20 мкм, образованных после вымывания клеток, и систему связанных нанопор со средним размером от 50 до 400 нм (рис. 2, а). Исходя из анализа полученной трехмерной реконструкции лиофилизированного фрагмента межклеточного матрикса, степень объемной пористости матрикса составляет 61,8 ± 5,4%. Также полученные трехмерные данные позволяют определить отношение площади поверхности к объему, который составляет 0,83 ± 0,04 μm^{-1}. Наношероховатость поверхности стенок лиофилизированного фрагмента межклеточного матрикса децеллюляризованной ткани составляет 49,2 ± 3,8 нм (рис. 2, б).

Возможность применения лиофилизированных фрагментов межклеточного матрикса и их регенеративный потенциал был изучен в модели полнослойной кожной раны крысы. Крысам на спине наносили рану,

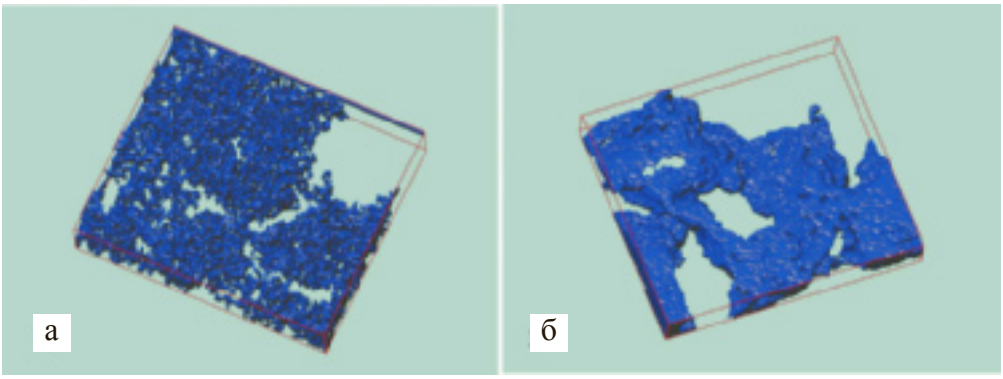


Рис. 2. **Трехмерные реконструкции, полученные методом СЗНТ: а – децеллюляризованная печень, область сканирования – 40 × 30 × 6,4 мкм, количество срезов – 16, толщина среза – 400 нм; б – лиофилизированный фрагмент децеллюляризованной печени, область сканирования – 60,0 × 50,0 × 6,0 мкм, количество срезов – 24, толщина срезов – 250 нм**

животным в контрольной группе рану закрывали стерильной марлевой повязкой, экспериментальным животным на ране распределяли частицы лиофильно высушенного матрикса печени размером 2–3 мм так, чтобы рана была закрыта на 70%. Частицы лиофильно высушенного межклеточного матрикса являются гидрофильными, при наложении на рану набухают и легко фиксируются на ней. Вследствие пористости межклеточного матрикса такие частицы способны удерживать влагу и не требуют дополнительного увлажнения в ходе операции. Эти свойства облегчают процесс наложения раневого покрытия, а отсутствие хирургических манипуляций при фиксации скаффолда позволяет сделать процедуру безболезненной и менее инвазивной. Далее производили оценку заживления кожных покровов: производили измерение диаметра ран в ходе эксперимента и проводили качественную и количественную оценки заживления кожи. Было продемонстрировано ускорение заживления раны при использовании в качестве раневого покрытия лиофильно высушенных частиц межклеточного матрикса децеллюляризованной ткани печени по сравнению с контролем на 22 дня, то есть в 2,2 раза (рис. 3). Качественный анализ заживления полнослойной раны кожи проводили путем гистологического анализа. Было выявлено наличие трех слоев кожи, что свидетельствует об успешном заживлении. Морфология срезов двух групп не отличается. Очагов воспаления или наличия макрофагов не было выявлено, что является важным показателем заживления.

Далее в рамках диссертационной работы методом полива были изготовлены скаффолды в виде пленок на основе фиброина шелка с включенными в состав микрочастицами децеллюляризованой ткани печени крысы (рис. 4). Микрочастицы были получены путем измельчения децел-

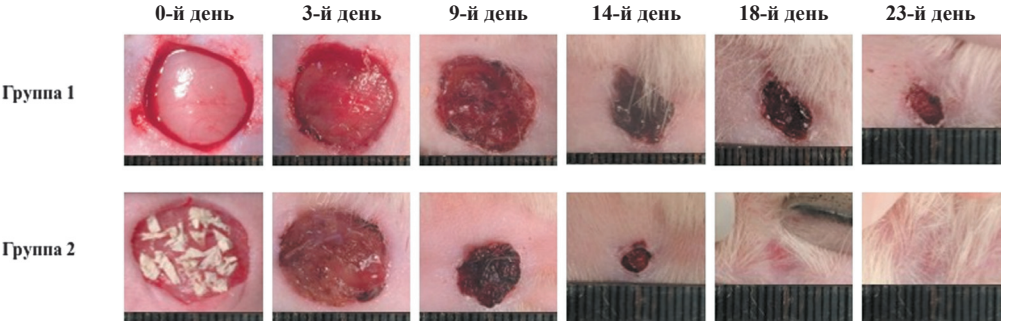


Рис. 3. **Проведение эксперимента по заживлению кожного покрова крысы *in vivo*. Группа 1 – нанесенную рану покрывали стерильной повязкой, группа 2 – в качестве раневого покрытия использовали фрагменты лиофильно высушенной децеллюляризованной ткани печени крысы**

люляризрванной ткани печени в жидком азоте. Все скаффолды были бесцветными, прозрачными и имели толщину от 20 до 60 мкм.

Микро- и наноструктуру поверхности полученных скаффолдов, а также структуру микрочастиц в составе скаффолдов исследовали методом сканирующей зондовой микроскопии. На рис. 4, в и г, представлены СЗМ-изображения поверхности среза скаффолдов.

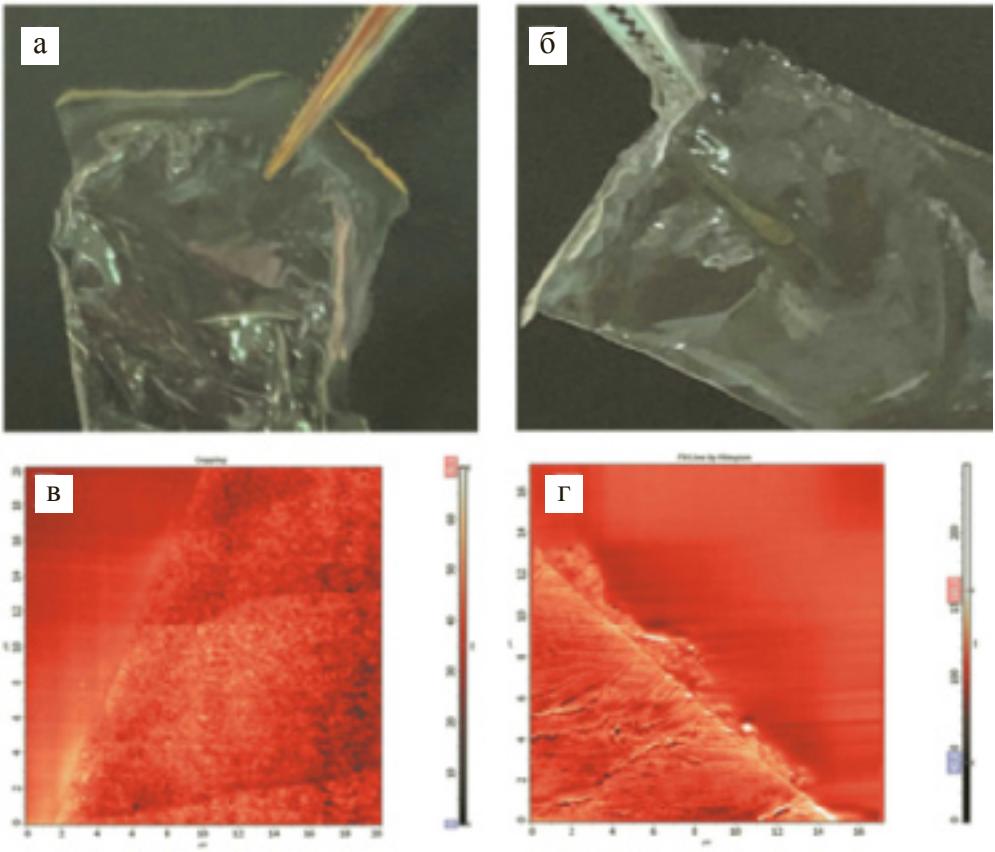


Рис. 4. **Скаффолды на основе фиброина шелка: а – внешний вид скаффолда в виде пленки на основе фиброина шелка; б – внешний вид скаффолда в виде пленки на основе фиброина шелка с включенными в состав микрочастицами децеллюляризованной ткани печени крысы; в – СЗМ-изображения поверхности поперечного среза скаффолда на основе фиброина шелка (область сканирования 20μ20 мкм); г – СЗМ-изображения поверхности поперечного среза скаффолда на основе фиброина шелка с включенными в состав микрочастицами децеллюляризованной ткани печени крысы (область сканирования 17μ17 мкм)**

На поверхности композитных скаффолдов были обнаружены микрочастицы децеллюляризованной ткани, помимо микрочастиц, располагающихся в толще пленки. При этом микрочастицы децеллюляризованной ткани печени крысы распластаны по поверхности скаффолда и создают шероховатый рельеф поверхности пленки. По полученным СЗМ-изображениям был произведен количественный анализ шероховатости исследуемых скаффолдов. Данные о шероховатости поверхностей скаффолдов представлены в таблице. Представленные данные свидетельствуют о том, что включение в состав микрочастиц межклеточного матрикса ткани печени увеличило шероховатость поверхности конструкций в 5 раз.

Таблица

Данные о средней шероховатости поверхности полученных скаффолдов. Указаны значения стандартного отклонения для 6 независимых измерений

Состав скаффолда	Средняя шероховатость скаффолда, нм
Скаффолд в виде пленки на основе фиброина шелка	36,5 ± 10,6
Скаффолд в виде пленки на основе фиброина шелка, с включенными в состав микрочастицами децеллюляризованной ткани печени крысы	195,0 ± 40,0

Исследование микро- и наноструктуры полученных композитных скафолдов проводили методом СЗНТ. Для количественного анализа конструкций были построены трехмерные реконструкции, посредством совмещения серии СЗМ-срезов скаффолдов (рис. 5). Полученные трехмерные реконструкции были получены для расчета отношения объема микрочастиц к объему скаффолда, которое составило 1,4% ± 0,4.

Было проведено исследование влияния включения в состав скаффолдов в виде пленок на основе фиброина шелка микрочастиц децеллюляризованной ткани на механические свойства конструкции. Включение в состав микрочастиц децеллюляризованной ткани не влияет на показатели эластичности и прочности на разрыв скаффолда в виде пленки (рис. 6).

Все полученные скаффолды не токсичны. Оценку биосовместимости скаффолдов производили на примере клеток двух культур – мышиных фибробластов и клеток гепатокарциномы человека. В ходе эксперимента было показано, что все скаффолды поддерживают адгезию клеток, достоверных различий между скаффолдами и контролем не было выявлено. На композитных скаффолдах пролиферативная активность клеток на 7-й день наблюдения была выше, чем на немодифицированных скаффолдах, что может быть обусловлено оптимальными показателями шероховатости композитных скаффолдов (рис. 7).

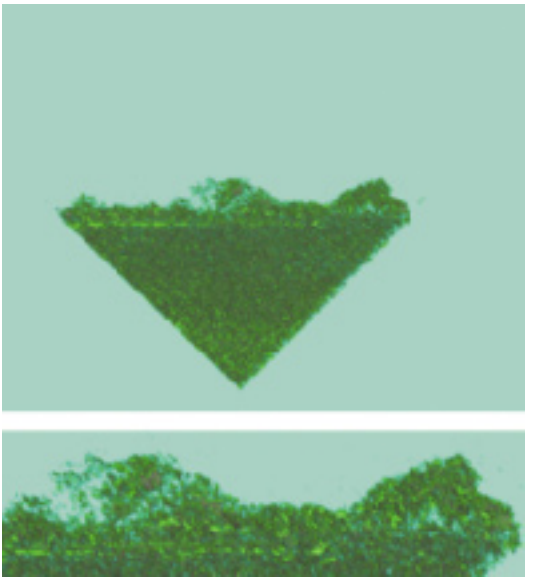


Рис. 5. **Трехмерная реконструкция структуры композитного скаффолда в виде пленки на основе фиброина шелка с включенными в состав микрочастицами децеллюляризованной ткани печени крысы (область сканирования 15,20 × 13,70 × 2,25 мкм, количество срезов 15, толщина срезов – 150 нм)**

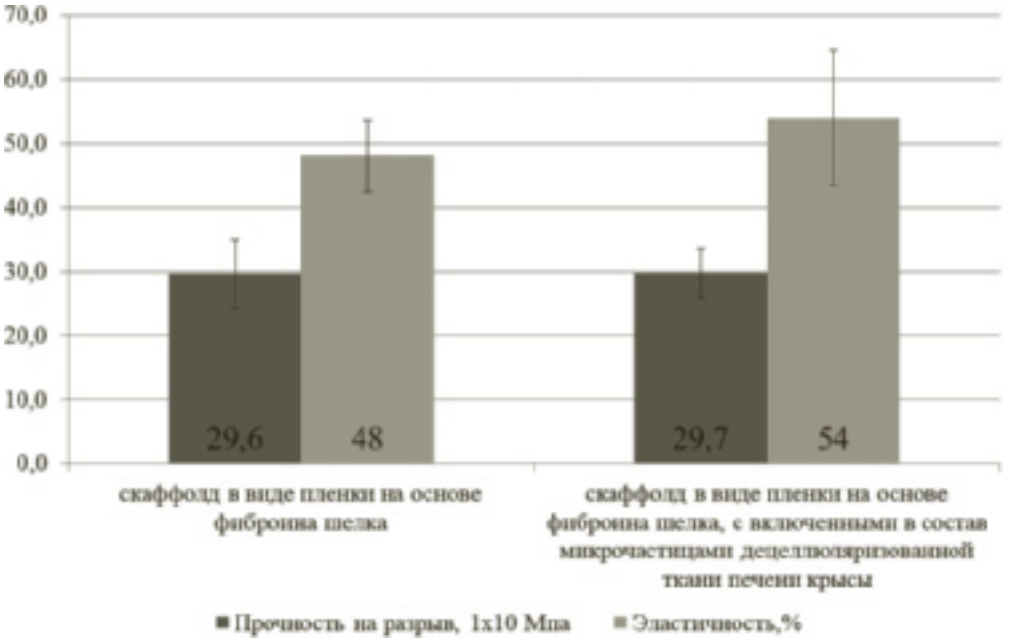


Рис. 6. **Механические свойства полученных скаффолдов**

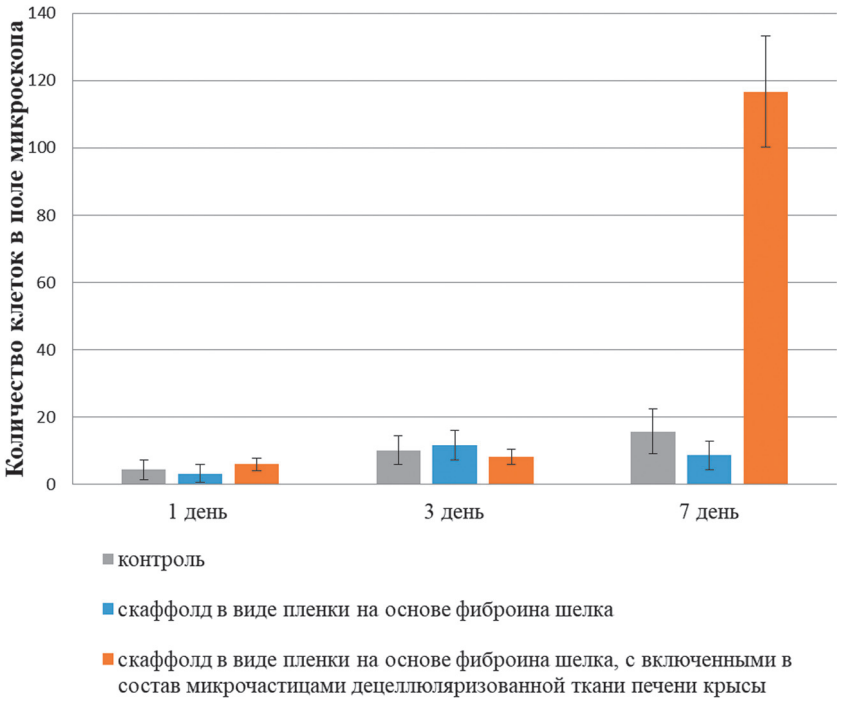


Рис. 7. **Данные о пролиферативной активности клеток культуры Hep-G_2 на 1, 3 и 7-й дни эксперимента на полученных скаффолдах на основе фиброина шелка. Указаны значения стандартного отклонения для 5 независимых измерений**

Регенеративный потенциал и возможность применения композитных скаффолдов были изучены в экспериментальной модели полнослойной кожной раны крысы. Всем крысам были успешно имплантированы исследуемые скаффолды. Скаффолды являются гигроскопичными, легко позиционируются на ране, фиксируются на ране без наложения шовного материала (рис. 8). Количественную оценку заживления кожных покровов производили путем измерения диаметра ран. Применение в качестве раневого покрытия композитных скаффолдов ускоряет заживление раны на 17 дней по сравнению с контролем, и на 5 дней по сравнению с немодифицированным скаффолдом. Качественный анализ заживления полнослойной раны кожи проводили путем гистологического анализа. Было выявлено наличие трех слоев кожи, что свидетельствует об успешном заживлении. Морфология среза экспериментальной группы с использованием некомпозитного скаффолда отличается более выраженным роговым слоем эпидермиса и рыхлой структурой дермы. Очагов воспаления или наличие макрофагов не было выявлено. Было показано наличие волося-

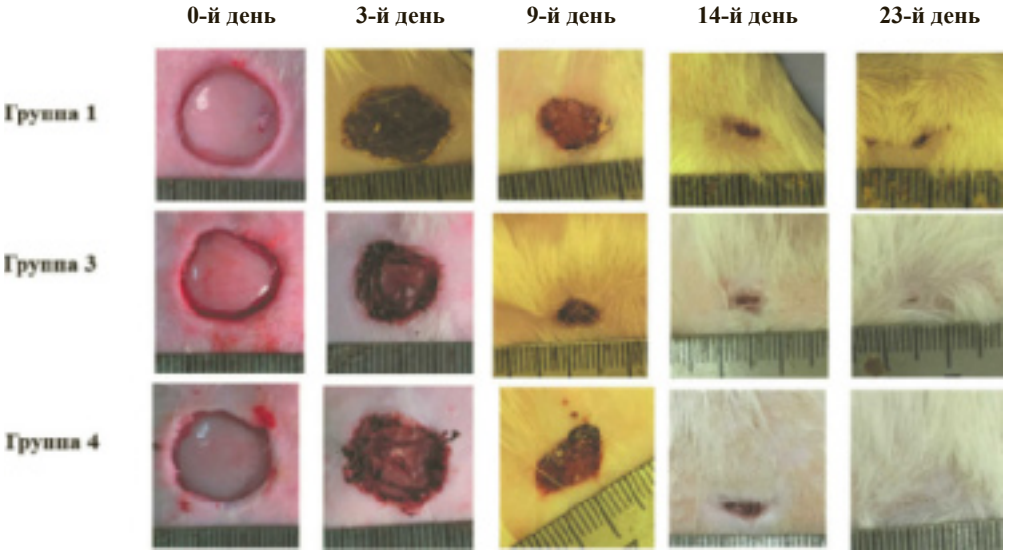


Рис. 8. **Проведение эксперимента по заживлению кожи крысы. Приведены фото оценки заживления кожных покровов на 3, 9, 14, 18 и 23-й день эксперимента. Группа 1: контроль – нанесенную рану покрывали стерильной повязкой; группа 3: в качестве раневого покрытия использовали скаффолды на основе фиброина шелка; группа 4: в качестве раневого покрытия использовали скаффолды на основе фиброина шелка с включенными в состав микрочастицами децеллюляризованной ткани печени крысы**

ных фолликул при использовании композитных скаффолдов, что свидетельствует и о полном функциональном восстановлении кожи (рис. 9). Таким образом, можно утверждать о высоком регенеративном потенциале полученных скаффолдов на основе фиброина шелка с включенными в состав микрочастицами децеллюляризованной ткани печени.

Разработка конструкций для регенеративной медицины является междисциплинарной задачей, направленной на воссоздание в процессе восстановления поврежденного органа необходимых физических параметров, микро- и наноструктуры, а также биологических свойств нативной ткани. Использование биополимеров, нативного межклеточного матрикса, а также их композитов позволит расширить возможности создания высокоэффективных конструкций для различных направлений тканевой инженерии. Разработанные методы в рамках диссертационной работы позволят создать перспективные биомедицинские конструкции для регенеративной медицины, которые будут являться универсальными бесклеточными платформами для создания персонализированных биомедицинских клеточных продуктов.

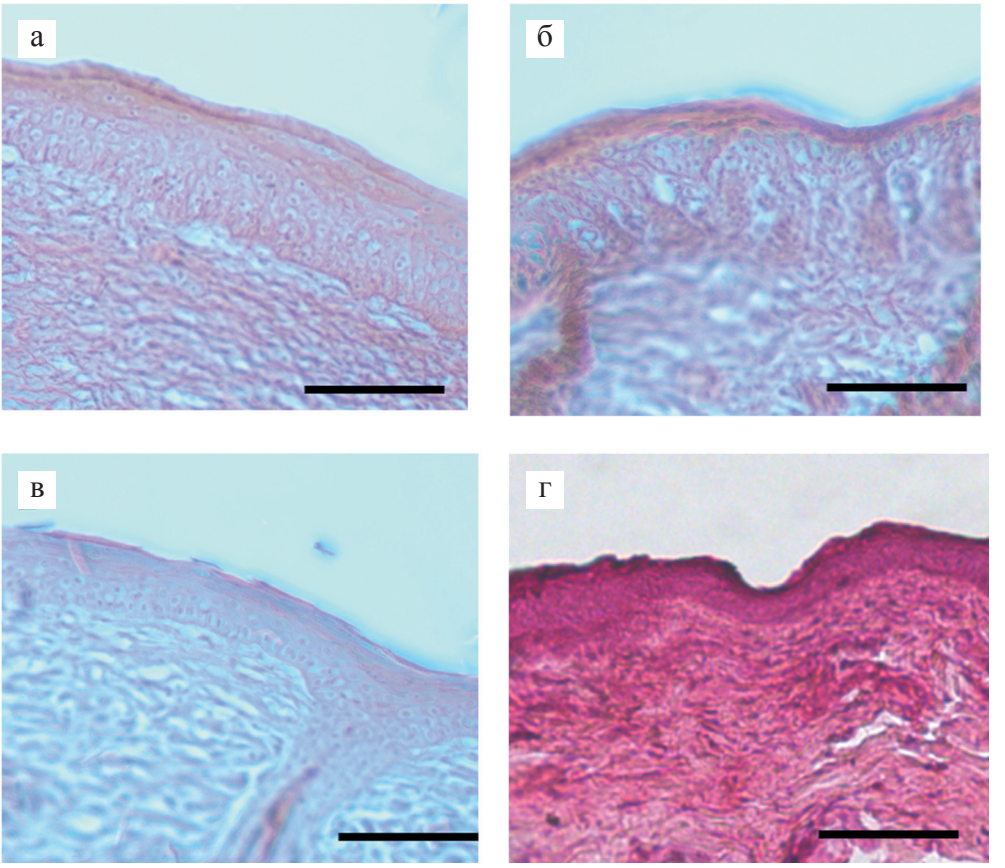


Рис. 9. **Изображение гистологических срезов кожи после заживления полнослойной раны, окрашенных гематоксилин-эозином. Масштабный отрезок – 100 мкм: а – нанесенную рану покрывали стерильной повязкой (40-й день); б – рану покрывали скаффолдами в виде пленок на основе фиброина шелка (28-й день); в – рану покрывали скаффолдами в виде пленок на основе фиброина шелка с внесенными в состав микрочастицами децеллюляризованной ткани печени крысы (23-й день); г – нативная кожа крысы (норма)**

Таким образом, полученные конструкции на основе децеллюляризованной ткани печени обладают высоким регенеративным потенциалом, способны воссоздавать нативную архитектуру и окружение для клеток, и могут быть рассмотрены как перспективные конструкции для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Выводы

1. Разработаны методики получения биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и 2D-композитных скаффолдов из фиброина шелка, позволяющие воссоздать нативное микроокружение для клеток.
2. Используемый для создания скаффолдов межклеточный матрикс отвечает критериям децеллюляризованной ткани: не было выявлено фрагментов клеточных ядер, не были обнаружены фрагменты ДНК размером более 200 пар нуклеотидов, общее содержание ДНК в 1 мг сухого веса матрикса составило менее 50 нг.
3. Разработанные скаффолды характеризуются высокой пористостью: степень объемной пористости макрочастиц и фрагментов межклеточного матрикса составила 78,4 ± 4,7 и 61,8 ± 5,4% соответственно. Оригинальная методика получения 2D композитных скаффолдов позволила увеличить шероховатость поверхности в 5 раз по сравнению с немодифицированным скаффолдом, что способствовало улучшению функциональных свойств образцов.
4. Межклеточный матрикс децеллюляризованной ткани биодеградирует в ферментативной среде и стабилен в нейтральной. Механические свойства полученных скаффолдов совместимы с хирургическими манипуляциями при их имплантации.
5. Разработанные биодеградируемые скаффолды на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и композитных скаффолдов из фиброина шелка не токсичны, поддерживают высокий уровень адгезии и пролиферации клеток культур мышиных фибробластов 3T3 и гепатокарциномы человека Hep-G_2.
6. Разработанные биодеградируемые скаффолды на основе децеллюляризованной ткани печени в виде фрагментов межклеточного матрикса и композитных скаффолдов из фиброина шелка в экспериментальной модельной системе *in vivo* ускоряют заживление полнослойной кожной раны в среднем в 2 раза, обладают высоким регенеративным потенциалом, и являются перспективными для использования в регенеративной медицине.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Ефимов А.Е. Исследование микро- и наноструктуры биосовместимых матриксов из регенерированного фиброина *Bombyx mori* методом сканирующей зондовой нанотомографии / А.Е. Ефимов, М.М. Мойсенович, А.Г. Кузнецов, Л.А. Сафонова, **М.М. Боброва**, И.И. Агапов // Российские нанотехнологии. – 2014. – Т. 9. – № 9–10. – С. 59–63.

2. **Боброва М.М**. Использование технологии децеллюляризации для создания искусственных органов и тканей // XXI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2014», тезисы докладов. Москва, 7–11 апреля 2014. С. 24–25.
3. Сафонова Л.А. Биологические свойства пленок из регенерированного фиброина шелка / Л.А. Сафонова, **М.М. Боброва**, О.И. Агапова, М.С. Котлярова, А.Ю. Архипова, М.М. Мойсенович, И.И. Агапов // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7. – № 3. – С. 6–13.
4. **Боброва М.М.** Децеллюляризация ткани печени как перспективная технология получения пористого матрикса для тканевой инженерии и регенеративной медицины / **М.М. Боброва**, Л.А. Сафонова, О.И. Агапова, М.Е. Крашенинников, М.Ю. Шагидулин, И.И. Агапов // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 6–13.
5. Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Немец Е.А., Григорьев А.М., Бабий Е.В., Ильинский И.М., Можейко Н.П., **Боброва М.М**., Сафонова Л.А. Аврамов П.В., Севастьянов В.И., Готье С.В. Получение тканеспецифического матрикса печени для тканевой инженерии // II Национальный конгресс по регенеративной медицине, Материалы конгресса. Москва, 3–5 декабря 2015. – С. 201.
6. Соколова А.И. Зависимость биологических свойств скаффолдов из фиброина шелка и желатина от состава и технологии изготовления / А.И. Соколова, **М.М. Боброва**, Л.А. Сафонова, О.И. Агапова, М.М. Мойсенович, И.И. Агапов // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8. – № 3. – С. 6–15.
7. Онищенко Н.А. Гепатоспецифический мелкодисперсный матрикс как важный компонент имплантируемых клеточно-инженерных конструкций вспомогательной печени / Н.А. Онищенко, М.Е. Крашенинников, М.Ю. Шагидулин, **М.М. Боброва** В.И. Севастьянов, С.В. Готье // Гены и клетки. – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 54–60.
8. Сафонова Л.А. Пленки на основе фиброина шелка для заживления полнослойной раны кожи у крыс / Л.А. Сафонова, **М.М. Боброва**, О.И. Агапова, А.Ю. Архипова, А.В. Гончаренко, И.И. Агапов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № 3. – С. 80–83.
9. Ефимов А.Е. Наноструктурные особенности контактов фибробластов и двухмасштабного биосовместимого полиуретанового матрикса / А.Е. Ефимов, О.И. Агапова, Л.А. Сафонова, **М.М. Боброва**, В.А. Парфенов, Е.В. Кудан, Ф.Д.А.С. Перейра, Е.А. Буланова, В.А. Миронов, И.И. Агапов // Российские нанотехнологии. – 2016. – Т. 11. – № 11–12. – С. 116–119.
10. **Боброва М.М**., Сафонова Л.А., Агапова О.И. Биологические и механические свойства децеллюляризованной ткани печени // XXVII Зимняя молодежная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии»: сборник тезисов. Москва, 8–11 февраля 2016. – С. 163.
11. Агапова О.И., Ефимов А.Е., **Боброва М.М.,** Сафонова Л.А., Агапов И.И. Исследование наноструктурных и адгезионных свойств альгинатных кле-

точных микроносителей. VIII Всероссийский съезд трансплантологов. Москва, Россия, 27–29 июня 2016. – С. 182.

12. **Bobrova M.,** Safonova L., Agapova O., Krasheninnikov M., Shagidulin M., Agapov I., Gautier S. Liver tissue decellularization as a technology obtaining porous scaffold for tissue engineering and regenerative medicine. Abstracts from the XLIII Congress of the European Society for Artificial Organs. Warsaw, Poland, 14–17 September 2016. – P. 345.
13. Agapova O., Efimov A., Safonova L., **Bobrova M**., Agapov I. Study of nanostructure and adhesion properties of alginate cell microcarriers. Abstracts from the XLIII Congress of the European Society for Artificial Organs. Warsaw, Poland, 14–17 September 2016. – P. 384–385.
14. Efimov A.E. Cryo scanning probe nanotomography study of the structure of alginate microcarriers / A.E. Efimov, O.I. Agapova, L.A. Safonova**, M.M. Bobrova**, A.D. Volkov, L. Khamkhash, I.I. Agapov // RSC Advances. – 2017. – Vol. 7. – P. 8808–8815.
15. Ефимов А.Е. Трехмерный анализ микро- и наноструктуры биоматериалов и клеток методом сканирующей зондовой крионанотомографии / А.Е. Ефимов, О.И. Агапова, Л.А. Сафонова, **М.М. Боброва**, И.И. Агапов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 78–87.
16. Целых И.О., **Боброва М.М**., Сафонова Л.А. Микрочастицы из децеллюляризованной печени для регенеративной медицины и тканевой инженерии. Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2017» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов. [Электронный ресурс] – М.: МАКС Пресс, 2017. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM); 12 см. – Систем. требования: ПК с процессором 486+; Windows 95; дисковод DVD-ROM; Adobe Acrobat Reader. – 1186 Мб. – 9000 экз. ISBN 978-5-317-05504-2.
17. **Bobrova M**., Safonova L., Tselykh I., Agapova O., Agapov I. Microparticles from decellularized human liver tissue for increasing the biocompatibility of artificial grafts. Abstracts from the 44th ESAO and 7th IFAO Congress. Vienna, Austria, 6–9 September 2017. – P. 462.
18. Ефимов А.Е., Агапова О.И., Сафонова Л.А., **Боброва М.М.**, Агапов И.И. Трехмерный анализ микро- и наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей методом сканирующей зондовой нанотомографии. Третий российский национальный конгресс с международным участием «Трансплантация и донорство органов», 2–4 октября 2017 г. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 3. – С. 6–230.
19. **Боброва М.М.** Анализ пролиферативной активности клеток в микрочастицах, полученных из децеллюляризованной ткани печени и почки / **М.М. Боброва**, Л.А. Сафонова, О.И. Агапова, А.Е. Ефимов, И.И. Агапов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 69–75.

20. **Bobrova M**., Safonova L., Efimov A., Agapova O., Agapov I. Investigation Of Decellularized Liver Tissue Structure By Novel Method Scanning Probe Nanotomography. Abstracts from the 45th ESAO Congress. Madrid, Spain, 12–15 September 2018. P. 510. // The International Journal of Artificial Organs 2018. – Vol. 41 (9). – P. 486–631.
21. **Боброва М.М.**, Сафонова Л.А., Ефимов А.Е., Агапова О.И., Агапов И.И. Исследование структуры децеллюляризованной ткани печени методом сканирующей зондовой нанотомографии. IX Всероссийский съезд трансплантологов. Москва, Россия, 17–19 сентября 2018. – С. 146.
22. Moisenovich M.M. Effect of Silk Fibroin on Neuroregeneration After Traumatic Brain Injury / M.M. Moisenovich, E.Y. Plotnikov, A.M. Moysenovich, D.N. Silachev, T.I. Danilina, E.S. Savchenko, M.M. Bobrova, L.A. Safonova, V.V. Tatarskiy, M.S. Kotliarova, I.I. Agapov, D.B. Zorov // Neurochemical Research. – 2018. – Vol. 38 (9). – P. 1–12.
23. Efimov A.E. 3D scanning probe nanotomography of tissue spheroid fibroblasts interacting with electrospun polyurethane scaffold / A.E. Efimov, O.I. Agapova, L.A. Safonova, **M.M. Bobrova**, V.A. Parfenov, E.V. Koudan, F.D.A.S. Pereira, E.A. Bulanova, V.A. Mironov, I.I. Agapov // Express Polymer Letters. – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 632–641.

Патенты

1. Пат. 2606843 РФ МПК A61K 9/14 (2006.01), A61K 35/12 (2015.01), A61K 35/407 (2015.01), A61K 47/36 (2006.01), A61K 47/48 (2006.01) Способ получения модифицированных альгинатных микросфер / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., **Боброва М.М**., Сафонова Л.А.; заявитель и патентообладатель: ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, ООО «СНОТРА». – № 2015145455; заявл. 22.10.2015; опубл. 10.01.2017. бюл. № 1. – 14 с.
2. Пат. 2653428 РФ МПК C12M 3/00 (2006.01) Способ получения биодеградируемых скаффолдов на основе тканей из натурального шелка / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., **Боброва М.М**., Сафонова Л.А.; заявитель и патентообладатель: ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ. – № 2017108939; заявл. 17.03.2017; опубл. 08.05.2018. бюл. № 13. – 10 с.
3. Пат. 2680726 РФ МПК G01Q 60/00 (2010.01), B82Y 35/00 (2011.01) Способ исследования трехмерных структур посредством сканирующей оптической зондовой нанотомографии / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., **Боброва М.М**., Сафонова Л.А.; заявитель и патентообладатель: ФГБУ «НМИЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, ООО «СНОТРА». – № 2017138865; заявл. 08.11.2017; опубл. 26.02.2019. бюл. № 6. – 17 с.
4. Пат. 2683557 РФ МПК C12M 3/00 (2006.01), A61F 2/02 (2006.01) Способ получения биодеградируемых скаффолдов из фиброина шелка с улучшенными биологическими свойствами / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., **Боброва М.М**., Сафонова Л.А.; заявитель и па-

тентообладатель: ФГБУ «НМИЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ. – № 20171400585; заявл. 22.11.2017; опубл. 28.03.2019. бюл. № 10. – 7 с.

5. Пат. 2684769 РФ МПК C12M 3/00 (2006.01), A61F 2/02 (2006.01) Композиция для изготовления биодеградируемых скаффолдов и способ ее получения / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., **Боброва М.М**., Сафонова Л.А.; заявитель и патентообладатель: ФГБУ «НМИЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ. – № 20171400583; заявл. 22.11.2017; опубл. 12.04.2019. бюл. № 11. – 9 с.

Список сокращений

MTT – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия
СЭМ – сканирующая электронная микроскопия
СЗНТ – сканирующая зондовая нанотомография
СЗМ – сканирующая зондовая микроскопия
DAPI – 4’,6-диамидино-2-фенилиндол
DMEM – среда Игла, модифицированная по методу Дульбекко

ГЕНЕРАЦИЯ ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ПОТОКА В РОТОРНЫХ НАСОСАХ КРОВИ (РАЗРАБОТКА МЕТОДА И ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO*)

Бучнев А.С., Иткин Г.П.

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

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются самой распространенной причиной смерти в мире. В России от сердечной недостаточности (СН) погибает около миллиона человек [Терещенко, 2013]. По статистике в зарубежных странах насчитывается 5–10 случаев смерти на 1000 человек в год взрослого населения [Yancy, 2013; Mosterd, 2007]. На сегодняшний день СН является самым прогрессирующим заболеванием [Jessu, 2003]. При этом приблизительно 5% пациентов с СН страдают от терминальной стадии заболевания, классифицируемой по NYHA, как III–IV функциональный класс. По статистике данная стадия заболевания оказывается невосприимчивой к медикаментозной терапии [Costanzo, 2008; Adler, 2009; Peura, 2012; Birati, 2014]. «Золотым стандартом» лечения таких пациентов остается трансплантация сердца. Однако дефицит донорских органов и строгие критерии отбора ограничивают количество пациентов, которые могут претендовать на пересадку сердца [Birati, 2014].

Среди широкого списка диагностических признаков терминальной СН наиболее распространенным является дилатационная кардиомиопатия [Rihal, 1994; Manolio, 1992]. У пациента с дилатационной кардимиопатией снижение сократительной функции вызывает увеличение объема камеры сердца и утончение стенок миокарда [Beltrami, 1994]. Данный вид заболевания характеризуется, прежде всего, снижением минутного объема кровообращения, которое ведет к дефициту кровоснабжения жизненно важных органов.

В последнее десятилетие накопился большой опыт применения систем вспомогательного кровообращения (ВК) для лечения терминальной СН [Slaughter, 2010]. Среди них стоит отметить экстракорпоральную мембранную оксигенацию, как систему экстренной поддержки, длитель-

ную механическую поддержку кровообращения с применением систем имплантируемых насосов для обхода левого желудочка сердца, обхода правого желудочка сердца и искусственное сердце, что привело к значительному росту операций с применением насосов ВК [Miller, 2011].

Разработка механической поддержки кровообращения связана с реализации нескольких типов систем, которые отличаются не только используемыми технологиями, но и структурой потока, который они генерируют (пульсирующий или непрерывный). На первом этапе развития систем ВК были разработаны и внедрены в клиническую практику системы с использованием насосов пульсирующего потока (НПП). Однако такие устройства имеют большие масса-габаритные характеристики, сложную конструкцию, небольшой ресурс и надежность, что приводило к высокой частоте возникновения инфекционных осложнений, тромбообразования и механических отказов [Ferrari, 2015].

Альтернативой НПП в последнее десятилетие стали системы имплантируемых насосов непульсирующего потока, построенные на принципах осевого и центробежного типа. Основными преимуществами данных насосов являются малые габариты, высокая надежность и ресурс. Однако работа данных насосов связана с низкой аортальной пульсацией, что приводит к высокому проценту нехирургических желудочно-кишечных кровотечений, дисфункции аортального клапана и меньшей разгрузке (по сравнению с НПП) левого желудочка сердца, что было показано в ряде сравнительных работ [Hiraoka, 2015; Schumer, 2015; Wong, 2014].

В последние годы внимание исследователей направлено на разработку систем, позволяющих преобразовать непульсирующий поток в пульсирующий за счет использования методов кардиосинхронизированной модуляции скорости оборотов ротора насосов [Ising, 2011]. Основным недостатком данных систем является амплитудно-фазовые ограничения данного метода, связанные с инерционностью ротора насоса. Кроме того, модуляция скорости роторных насосов приводит к высоким сдвиговым напряжениям, что сказывается на травме форменных элементов крови (гемолиз крови).

Цель исследования

Разработать систему генерации пульсирующего потока крови на базе роторных насосов и провести исследования ее функциональных и медико-биологических характеристик.

Задачи исследования

1. Разработать метод и систему генерации пульсирующего потока роторного насоса без изменения его скорости вращения.

2. Разработать универсальный гидродинамический стенд, имитирующий работу сердечно-сосудистой системы взрослых и детей в условиях физиологической нормы и сердечной недостаточности.
3. Разработать 3-мерную компьютерную модель для оценки сдвиговых напряжений, областей стагнации и рециркуляции в системе генерации пульсирующего потока.
4. Разработать методики и провести стендовые исследования взаимодействия системы генерации пульсации и сердечно-сосудистой системы в пульсирующем и непульсирующем режимах обхода левого желудочка сердца, искусственного сердца и сердечно-легочного обхода.
5. Разработать методику и провести сравнительные гемолизные исследования пульсирующего и непульсирующего режимов роторных насосов.

Научная новизна

С помощью компьютерных технологий сконструирована оптимальная конструкция системы генерации пульсирующего потока, которая послужила основой для создания экспериментального образца системы.

Впервые на специально разработанном гидродинамическом стенде сердечно-сосудистой системы проведены исследования генерации пульсирующего потока в обходе левого желудочка сердца, искусственного сердца и сердечно-легочного обхода, для обеспечения высоких значений аортальной пульсации при постоянной скорости оборотов роторных насосов.

Установлено, что система генерации пульсирующего потока при обеспечении высоких значений аортальной пульсации, позволяет сохранить минимальный допустимый уровень травмы форменных элементов крови.

Практическая значимость

Практическая реализация системы генерации пульсирующего потока на основе параллельного подключения к роторным насосам рециркуляционного канала с электромагнитным клапаном с помощью метода 3-мерного компьютерного моделирования позволили создать универсальную конструкцию системы для ее применения независимо от конструкции применяемых центробежных и осевых насосов.

Реализован блок управления электромагнитным клапаном с минимизацией энергопотребления, обеспечивающий кардиосинхронизированную работу системы генерации пульсового потока в режиме сопульсации.

Проведенные стендовые экспериментальные исследования разработанного метода генерации пульсирующего потока показали, что метод

обеспечивает адекватную совместную работу системы с роторными насосами осевого и центробежного типов.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод генерации пульсирующего потока крови, основанный на параллельном подключении в систему роторного насоса и рециркуляционного канала с регулируемым электромагнитным клапаном, позволяет формировать пульсирующий поток при использовании механической поддержки кровообращения без изменения скорости оборотов, как у взрослых пациентов, так и детей младшего возраста.
2. Разработанный гидродинамический стенд, имитирующий сердечно-сосудистую систему взрослых и детей, позволяет провести сравнительные исследования пульсирующего и непульсирующего потока для различных систем механической поддержки кровообращения (обход левого желудочка сердца, искусственное сердце, сердечно-легочного обхода).
3. Использование системы генерации пульсирующего потока в режимах обхода левого желудочка сердца и сердечно-легочного обхода, приводит к нормализации пульсационной составляющей аортального давления (30–35 мм рт. ст.) и к значительному повышению энергетического эквивалента давления в сравнении с работой роторного насоса в непульсирующем режиме.
4. Исследования системы генерации пульсирующего потока на разработанном стенде для оценки медико-биологических характеристик показали высокую биосовместимость данной системы (незначительный гемолиз).

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы были использованы методы гидродинамического моделирования, методы стендовых исследований, методы исследования гемолизных характеристик, методы 3-мерного компьютерного моделирования и методы статистической обработки полученных данных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных расчетных и экспериментальных исследований с использованием современных компьютерных методов исследования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка канальных центробежных насосов для кратковременной и длительной механической поддержки кровообращения» (2018–2020 гг.).

Апробация работы состоялась 18 июля 2019 г. на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику лаборатории биотехнических систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работу Акционерного общества «Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации», в работу Общества с ограниченной ответственностью «Дона – М» и в работу Общества с ограниченной ответственностью «Биософт – М».

Материалы и методы

Данная работа посвящена разработке метода и его практической реализации при помощи системы генерации пульсирующего потока роторного насоса без изменения его скорости вращения для применения в процедурах обхода левого желудочка (ОЛЖ) сердца, искусственного сердца (ИС) и сердечно-легочного обхода (СЛО) с применением широкого комплекса методов исследования: компьютерного моделирования, гидродинамических стендовых исследований, методов исследования гемолитических характеристик и статистической обработке полученных данных.

Методика генерации пульсирующего потока крови

Метод генерации пульсирующего потока в роторных насосах крови основан на подключении параллельно роторному насосу (РН) шунта (Ш) с регулируемым клапаном (РК), который периодически изменяет гидравлическое сопротивление Ш. В результате на выходе системы генерации пульсирующего потока («РН – Ш») формируется пульсирующий поток, в то время как скорость насоса остается постоянной (рис. 1).

В фазе нагнетания (систола) на РК подается напряжение для частичного перекрытия Ш. При этом на выходе системы «РН – Ш» формируется амплитуда импульса потока, которая зависит от заданной скорости насоса и степени перекрытия Ш. В следующей фазе (диастола) РК открывает Ш. За счет шунтирования потока на выходе системы «РН – Ш» формируется сниженная амплитуда потока, которая зависит в большей степени от диа-

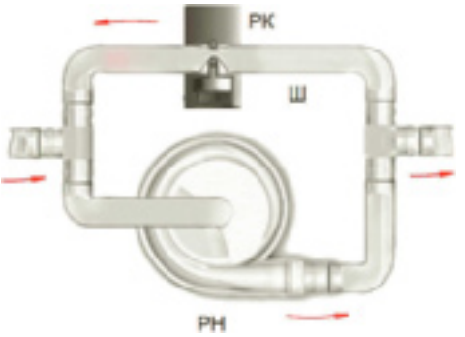


Рис. 1. **Система генерации пульсирующего потока «РН – Ш»: РК – регулируемый клапан, Ш – шунт, РН – роторный насос**

метра Ш. Таким образом, при постоянной заданной скорости насоса на выходе системы «РН – Ш» формируется импульсный поток.

Метод компьютерного моделирования

Для предварительного анализа сдвиговых напряжений, застойных зон и оценки степени воздействия на кровь во вновь разрабатываемых моделях систем для механической поддержки кровообращения (МПК) широко используется метод 3-мерного компьютерного моделирования на основе программ Computational Fluid Dynamics. Трехмерное моделирование позволяет получить подробную информацию о потоке в проточном тракте системы генерации пульсирующего потока при различных граничных условиях: сдвиговые напряжения, зоны стагнации и рециркуляции, потенциально опасные с точки зрения тромбообразования.

Следует учитывать, что расчеты с разными моделями турбулентности дают приближенные результаты, которые в разной степени близки к экспериментальным и отличие находилось в пределах 10% погрешности. Это предполагает возможность прогнозирования тромбообразования в застойных зонах с низкой скоростью потока и гемолиза на основании оценки сдвигового напряжения в областях системы генерации пульсирующего потока.

Метод стендовых исследований

Стендовые исследования включают в себя исследования, проводимые на гидродинамическом стенде позволяющие использовать широкий набор методик для решения задач по оценке различных методов МПК, включая ОЛЖ, ИС и СЛО. Для этого был разработан универсальный гидродинамический стенд с возможностью проводить исследования раздельно для большого и малого круга кровообращения, имитируя основные

параметры сердечно-сосудистой системы в норме и патологии для взрослых и педиатрических пациентов. В зависимости от поставленной задачи для большого или малого кругов кровообращения устанавливался режим работы искусственного желудочка сердца (ИЖС), имитирующий работу левого или правого желудочка, параметры артериальной или легочной системы кровообращения. Данные параметры предварительно настраиваются в зависимости от поставленной задачи (режим нормы, сердечной недостаточности). При этом исследуемый контур большого или малого круга кровообращения устанавливается в пульсирующем режиме работы ИЖС, имитирующего левый или правый желудочек сердца, а вспомогательный контур (соответственно малого или большого круга кровообращения) имитируется непульсирующим насосом, поскольку поток крови на входе в предсердие левого или правого ИЖС имеет мало пульсирующий характер. На рис. 2 представлена фотография разработанного гидродинамического стенда большого и малого кругов кровообращения.

Гидродинамический стенд состоит из искусственного желудочка сердца (1), аортальной или легочной емкости (в зависимости от исследуемого круга кровообращения) (2), системного гидравлического сопротивления (3), венозного резервуара (4), правого желудочка (для варианта подключения ОЛЖ) (5), легочного сопротивления (6) и имитатора системы «легочные вены – левое предсердие, правое предсердие» (7). Поток в аорте регистрировался с помощью ультразвукового расходоме-

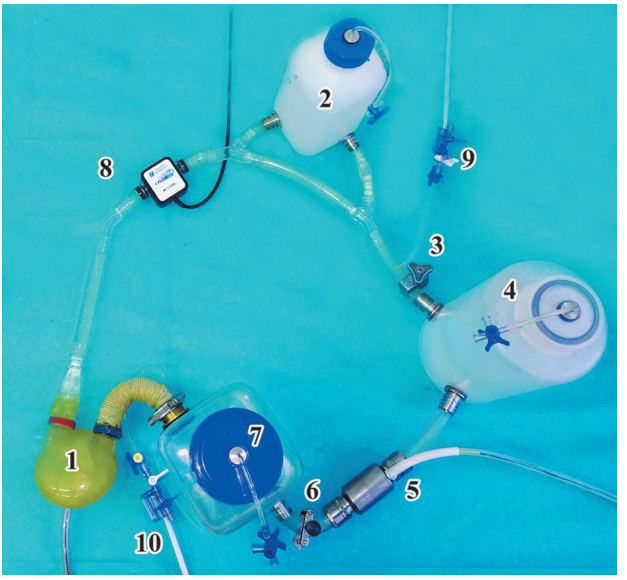


Рис. 2. **Гидродинамический стенд, имитирующий большой и малый круг кровообращения**

ра (8) TS420 фирмы (Transonic Systems, Inc, США, погрешность измерения датчика расхода ± 4%). Датчика давления в аорте (9) и в правом или левом предсердии (10) регистрировались с помощью датчиков давления Edwards (США, погрешность измерения ± 3%). Данные сигналов давлений и расходов, получаемые во время испытаний на гидродинамическом стенде, регистрировались на многоканальном модуле измерения гидродинамических параметров Ангиотон фирмы (Biosoft–M, Россия). Через провод USB, подключенный к Ангиотону, данные передавались на персональный компьютер, где происходила регистрация и обработка информации при помощи программы Pumpax фирмы (Biosoft–M, Россия).

В качестве пульсирующего ИЖС использован двухклапанный насос с ударным объемом – 80 мл компании MEDOS MEDIZINTECHNIK GMBH (Aachen, Германия), управляемый пневматическим приводом.

В качестве привода данного насоса использовался двухканальный пневмопривод «СИНУС–ИС» имеющий автономную пневматическую станцию, которая позволяет устанавливать заданное давление и разрежение распределяет давление с заданной амплитудой, скважностью и частотой.

Методика исследования гемолитических характеристик

На основании общепринятых рекомендаций проведения гемолизных исследований была разработана методика и создан гидродинамический стенд (рис. 3).

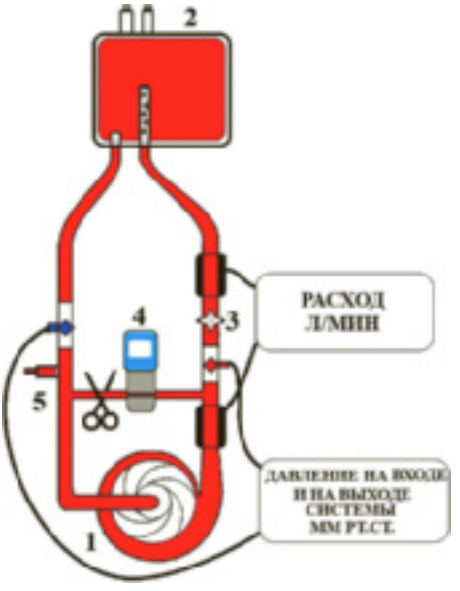


Рис. 3. **Стенд для проведения гемолизных испытаний: 1 – насос; 2 – резервуар с кровью; 3 – периферическое сопротивление; 4 – клапан; 5 – клапан забора крови**

Контур заполняют свежей донорской кровью 450 ± 45 мл, тщательно удаляя пузырьки воздуха. Предварительно в кровь добавляют 1 мл гепарина для предотвращения свертывания, которое может активироваться при заполнении контура и в течение всего эксперимента. В качестве ННП для проведения гемолизных испытаний нами был использован коммерческий центробежный насос Rotaflow (Maquet Inc).

Испытания проводились при температуре крови в 37 ± 1 °С, что соответствует температуре крови в естественных условий организма. Особенностью нашего метода испытаний является то, что оценка травмы форменных элементов крови в непульсирующем и пульсирующем режимах проводилась без смены контура. При этом оценивалась динамика увеличения свободного гемоглобина Δ*free*Hb крови при работе насоса в непульсирующем и последовательно в пульсирующем режиме, который обеспечивался снятием зажима в системе «РН – Ш». Установка первого (непульсирующего) и второго (пульсирующего) режимов добивалась за счет изменения скорости вращения насоса равного расходу крови 5 ± 0,3 л/мин при перепаде давления 100 ± 5 мм рт. ст. После включения в работу ННП и выхода на заданный (непульсирующий) режим производили забор крови из контура (2 мл), для определения исходных значений уровня свободного гемоглобина (pHb). После получения исходного значения уровня pHb в течение 3 часов каждые полчаса брали пробы крови. Затем, как уже было указано, с шунта снимался зажим и включалась система «РН – Ш» с установкой режима работы 5 ± 0,3 л/мин при перепаде давления 100 ± 5 мм рт. ст. и в течение последующих 3 часов продолжали каждые полчаса брать пробы крови для анализа pHb. По данной методике было проведено 6 гемолизных исследований. В процессе испытаний заполнялся протокол испытаний. Результаты испытаний представлялся в виде графиков зависимости уровня pHb от времени работы в каждом режиме насоса.

Затем рассчитывали значения нормализованного индекса гемолиза *NIH* в соответствии с исходными параметрами донорской крови и проводили статистическую обработку полученных данных.

$$N.I.H.\,g\,/\,100\,l = \Delta freeHb \times V \times \frac{100 - Ht}{100} \times \frac{100}{Q \times T},$$

где Δ*freeHb* – увеличение свободного гемоглобина плазмы (г/л) в течение интервала времени выборки; *V* – объем контура (л); *Q* – расход крови (л/мин); *Ht* – гематокрит (%); *T* – время работы насоса (мин).

Методика статистической обработки данных

Данная методика предназначена для обработки полученных данных в ходе испытаний методом параметрической статистики при помощи про-

грамм Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics версии 21. В исследованиях приведены средние арифметические величины показателей и стандартные отклонения среднего значения.

Разработка системы генерации пульсирующего потока

Реализация метода генерации пульсирующего потока роторных насосов крови

Реализация метода генерации пульсирующего потока была основана на создании педиатрических и взрослых систем генерации пульсирующего потока.

В качестве Ш в процессе предварительных испытаний были выбраны две тонкостенные полиуретановые трубки диаметром 6 мм (педиатрический вариант) и 7 мм (взрослый вариант) с толщиной стенки 0,2 мм, изготовленные из отечественного полиуретана (Витур, Россия). Толщина выбиралась из условий минимизации мощности, необходимой для пережатия Ш.

Другой этап реализации метода заключался в разработке быстродействующего РК, в качестве которого был выбран соленоидный привод. В качестве электромагнита был использован промышленный электромагнит серийный SP61355 (SMART). Конструкция РК показана на рис. 4. РК состоит из корпуса (1), в котором установлен электромагнит (2) и якорь (3), соединенный с клапаном (4). Система управления РК построена на базе широтно-импульсной модуляции. Для срабатывания якоря и перевода его

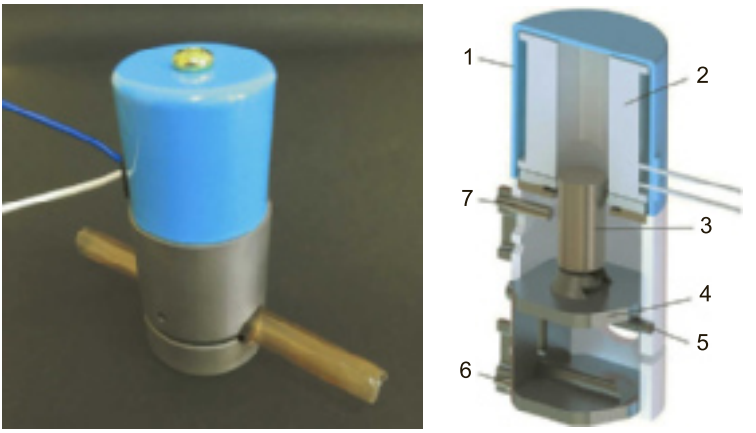


Рис. 4. **Конструкция электромагнитного клапана: 1 – корпус; 2 – электромагнитная обмотка; 3 – якорь; 4 – поршень; 5 – статичная прижимная спица; 6 – нижний регулируемый ограничитель хода; 7 – верхний регулируемый ограничитель хода**

в верхнее положение (режим пережатия Ш) на электромагнит подается короткий импульс длительностью 20 ± 10 мс и напряжением 15 В. При этом якорь сдвигает клапан к верхней опоре (5), пережимая Ш. После этого, на электромагнит подается напряжение удержания якоря. Величина этого напряжения определяется давлением жидкости внутри Ш. В фазе диастолы напряжение с электромагнита снимается и за счет гидродинамического давления Ш открывается. Для регулировки степени пережатия и открытия Ш для каждой фазы работы РК используются ограничители хода клапана (6) и (7).

Основной элемент блока управления электромагнитного клапана является микросхема КР1006ВИ1, которая представляет собой высокостабильный контроллер, вырабатывающий точные временные задержки и (в зависимости от конкретной задачи и элементов внешней времязадающей цепи) периодические колебательные сигналы (импульсы). Он применяется в устройствах, предназначенных для синхронизации, генерации импульсов, широтно-импульсной модуляции, фазоимпульсной модуляции и последовательного тактирования, а также в устройствах, регистрирующих пропуски импульсов (рис. 5).

Входной сигнал +5 В частоты сердечных сокращений поступает на схему нормализации и защиты VD2, VD3, DD3. После увеличения крутизны фронта входного сигнала и преобразования синусоидального сигнала в прямоугольный, сигнал поступает на вход схемы формирования сигнала задержки срабатывания соленоида на микросхеме D2. Время задержки регулируется потенциометром R1. Затем управляющий сигнал поступает на запускающий вход генератора временной задержки D4, собранного на микросхеме интегрального таймера. В результате на выходе микросхемы D4 получаем управляемый с помощью потенциометра R2 по длительности короткий импульс для втягивания соленоида клапана. Сигнал поступает на вход управляющего ключа DA1. На выходе формируется управляющее напряжение (U1) «открывания» клапана высоким напряжением (до 60 В постоянного напряжения).

Одновременно управляющий сигнал поступает на запускающий вход генератора временной задержки D5. В результате на выходе микросхемы D5 получаем управляемый с помощью потенциометра R3 по длительности импульс для удержания соленоида клапана. Сигнал поступает на вход управляющего ключа DA2. На выходе формируется управляющее напряжение (U2) «удержания» клапана в открытом состоянии. В результате смешивания сигналов «открывания» и «удержания» формируется выходной сигнал управления клапаном. Для проверки работоспособности схемы отдельно на D1 собран генератор 1 Гц. С помощью тумблера можно соединить задающий генератор с входом схемы управления клапаном. При этом внешняя синхронизация отключается.

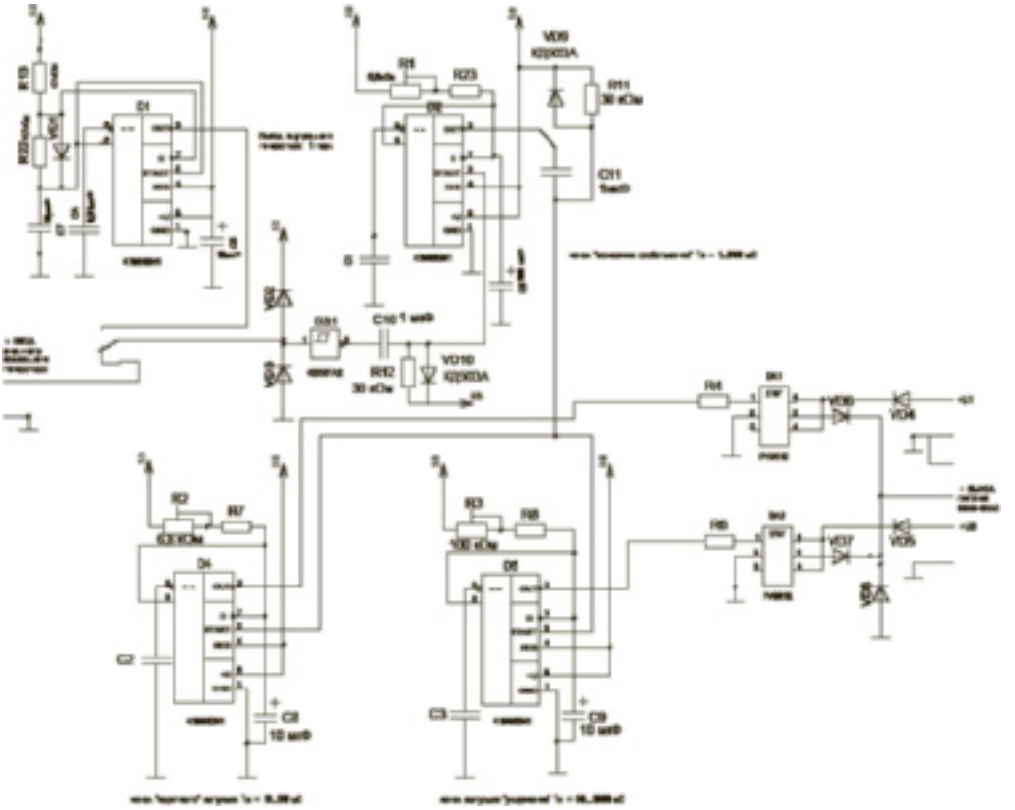


Рис. 5. **Принципиальная схема управления электромагнитным клапаном**

Моделирование нормы и сердечной недостаточности на гидродинамическом стенде

Для взрослой модели кровообращения, минутный объем кровообращения в режиме нормы устанавливали 5 ± 0,3 л/мин, артериальное давления в (120/80) ± 10 мм рт. ст. При этом поддерживались следующие параметры сердечного цикла: частота сокращений ИЖС 70 уд/мин, соотношение длительности систолы к длительности диастолы 0,33–0,35, ударный объем ИЖС 60–80 мл.

В детской модели кровообращения минутный объем кровообращения в режиме нормы устанавливали 2–2,5 ± 0,3 л/мин и артериальное давление (120/80) ± 10 мм рт. ст. При частоте сердечных сокращений 100 уд/мин и соотношение длительности систолы к длительности диастолы 0,33–0,35, ударный объем ИЖС 20–25 мл.

Во взрослой модели кровообращения в режиме СН минутный объем кровообращения устанавливали 2,5 ± 0,3 л/мин при артериальном давле-

нии 80/53 ± 5 мм рт. ст. при соотношении длительности систола/диастола равным 0,3–0,4.

В детской модели кровообращения в режиме СН минутный объем кровообращения устанавливали 1 ± 0,3 л/мин и давление в аорте 85/64 ± 5 мм рт. ст.

В режиме нормы и СН параметры артериального резервуара (артериальная емкость, общее сосудистое сопротивление) не изменяли. Для получения заданных значений минутный объем кровообращения регулировали параметры пневмодавления ИЖС.

Для исследования влияния насосов непульирующего потока (ННП) на параметры гемодинамики при различных методах механической поддержки кровообращения (за исключением ИС) важным условием было введение зависимости систолического объема крови от конечно – диастолического давления наполнения, т. е. реализации на стенде режима работы ИЖС, отвечающего закону Франка–Старлинга. Давление в ИЖС в систолической фазе устанавливали на уровне 60 ± 5 мм рт. ст. при работе насоса в непульсирующем режиме и 40 ± 5 мм рт. ст. при работе системы насоса в пульсирующем режиме.

В данном исследовании использовали 3 насоса: два осевых, разработанных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России: клинический осевой насос системы АВК–Н для взрослых пациентов, экспериментальный детский осевой насоса (ДОН-3) и канальный центробежный насос (КЦН). Кроме того, в исследованиях использовали центробежный насос Rotaflow (Maquet Inc., Германия), широко используемый в клинической практике для СЛО (в системах экстракорпоральной мембранной оксигенации). Применение данного насоса было обусловлено необходимостью проведения сравнительных гемолизных исследований данного насоса в непульсирующем и пульсирующем режимах. Последний режим работы данного насоса реализовали за счет использования контура рециркуляции данного насоса с электромагнитным клапаном. Исследования указанных насосов проводились на ГС в режимах ОЛЖ, ИС и СЛО.

Сравнительная оценка работы роторных насосов в режимах непульсирующего и пульсирующего потока при обходе левого желудочка сердца

Для сравнительного исследования работы 4 типов роторных насосов при ОЛЖ в пульсирующем и непульсирующем режимах был собран гидродинамический стенд на котором имитирована сердечная недостаточность для взрослой и детской модели кровообращения. МОК устанавливали 2,5 ± 0,3 л/мин (взрослый режим) и 1 ± 0,3 л/мин (детский режим)

при артериальном давлении (80/53) ± 5 мм рт. ст. В дальнейшем происходило подключение системы «РН – Ш» по схеме «левый желудочек – аорта».

Вход вспомогательного насоса подключался к «верхушке» ИЖС, а выход к аортальному резервуару. Системный расход в непульсирующем и пульсирующих режимах при ОЛЖ поддерживали на одном уровне 5,0 ± 0,3 л/мин (взрослый режим) и 2,5 ± 0,3 л/мин (детский режим).

Работа ННП в пульсирующем режиме синхронизировалась с работой ИЖС (режим сопульсации). В систолической фазе шунт закрывался, позволяя снизить нагрузку на ИЖС и основной выброс в аорту осуществлялся за счет системы «РН – Ш» работы насоса. При этом амплитуда расхода (систола) на выходе «РН – Ш» задавалась изменением скорости оборотов ротора (СОР) насоса и степенью пережатия шунта. Для достижения максимальной систолической амплитуды степень пережатия шунта выбиралась для получения минимального потока через шунт равным 0,6 ± 0,2 л/мин. Данный поток через шунт выбирался из условий максимальной амплитуды выброса насоса при допустимых сдвиговых напряжений в шунте. Для получения минимального уровня выброса потока в диастолической фазе шунт полностью открывался. Такой режим работы шунта гарантирует отсутствие разрежения в диастолической фазе, который наблюдается при высоких скоростях работы насоса в непульсирующем режиме.

Оценка непульсирующего и пульсирующего потока в системе искусственного сердца

Вход системы «РН – Ш» в большом круге кровообращения подключался к резервуару имитирующий левое предсердие, а выход к аортальному резервуару. Поток в аорте в непульсирующем и пульсирующих режимах при ИС в большом круге кровообращения поддерживали на одном уровне 5,0 ± 0,3 л/мин (взрослый режим) и 2,5 ± 0,3 л/мин (детский режим). Вход системы «РН – Ш» в малом круге кровообращения подключался к резервуару имитирующий правое предсердие, а выход к резервуару имитирующий легочную артерию. Поток в легочной артерии в непульсирующем и пульсирующих режимах при ИС в малом круге кровообращения поддерживали на одном уровне 5,0 ± 0,3 л/мин (взрослый режим) и 2,5 ± 0,3 л/мин (детский режим). При работе ИС в пульсирующем режиме амплитуда пульсового потока задавалась скоростью оборотов ротора насоса и степенью пережатия шунта.

Разница в расходе РН для левого и правого насоса с учетом бронхиального сброса составляет 0,3 л/мин для режима взрослого пациента и 0,1 л/мин для детского пациента.

Оценка непульсирующего и пульсирующего потока при сердечно-легочном обходе

Предлагаемая методика для генерации пульсирующего потока в СЛО основана на подключении системы «РН – Ш» и оксигенатора к гидродинамическому стенду. В качестве насоса непульсирующего потока при СЛО нами был использован центробежный насос Rotaflow (Maquet Inc.). В фазе нагнетания (систола) на клапан подается напряжение для частичного перекрытия шунта. При этом на выходе системы «РН – Ш» (рис. 6) формируется амплитуда импульса потока, которая зависит от заданной скорости оборотов ротора и степенью перекрытия шунта. В следующей фазе (диастола) клапан полностью открывает шунт, при этом за счет шунтирования основного потока ННП на выходе системы «РН – Ш» формируется сниженная амплитуда потока, которая зависит в большей степени от диаметра шунта. Таким образом, при постоянной заданной скорости оборотов ротора на выходе системы «РН – Ш» формируется импульсный поток. Сердечный выброс в непульсирующем и пульсирующих режимах поддерживали на одном уровне.

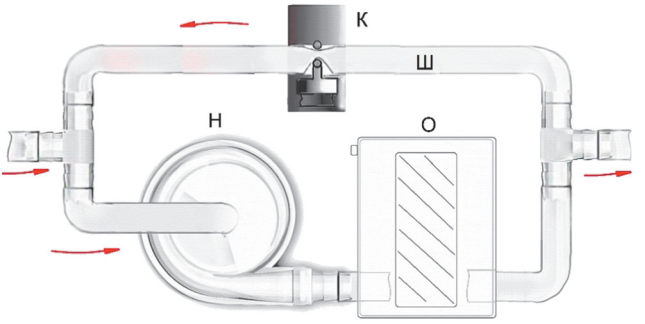


Рис. 6. **Схема генерации пульсации ННП при СЛО: Н – насос; К – клапан; Ш – шунт; О – оксигенатор**

Изменение давления в ИЖС производилась путем изменения величины пневмодавления (снижением или повышением) с привода Синус–ИС, устанавливали на уровне 60 ± 5 мм рт. ст. при работе насоса в непульсирующем режиме и 40 ± 5 мм рт. ст. при работе системы «РН – Ш».

Сравнительная оценка эффективности пульсирующего и непульсирующего режимов

Аортальная пульсация, полученная в ходе экспериментов при ОЛЖ, ИС и СЛО, определялась на основании индекса пульсации (I_p), определяемого по формуле:

$$I_p = (P_{ao\,(\max)} - P_{ao\,(\min)} / P_{ao\,(mean)},$$

где $P_{ao\,(\max)}$ – аортальное систолическое давление, $P_{ao\,(\min)}$ – аортальное диастолическое давление и $P_{ao\,(mean)}$ – среднее аортальное давление.

Эквивалентная энергия давления (EEP) рассчитывались по формуле:

$$EEP\ (mmHg) = \int_{t1}^{t2} fp\ dt\ /\ \int_{t1}^{t2} f\ dt,$$

где $f(t)$ – временная кривая аортального потока за фиксированный период времени, $p(t)$ – временная кривая давления в аорте за тот же период времени.

Избыточная гемодинамическая энергия (SHE) рассчитывалась по уравнению:

$$SHE\ (ergs/cm^3) = 1.332 \times (EEP - P_{ao\,(mean)}),$$

где $P_{ao\,(mean)}$ – среднее давление в аорте.

Исследования непульсирующего и пульсирующего потока

Компьютерная оценка касательных напряжений

Превышение значения сдвиговых напряжений приводит к расщеплению гликопротеина, дальнейшее увеличение вызывает активацию тромбоцитов, а гемолиз происходит при самых высоких пороговых значениях 150 Па. Система «РН – Ш» будет эффективна при значениях меньших, чем пороговые для гемолиза. Пример моделирования потоков системы показан на рис. 7. Граничные условия расчета использовали значение раз-

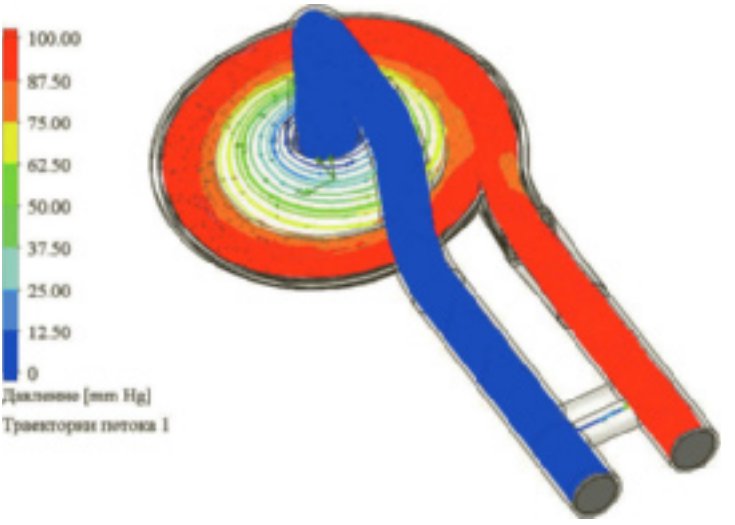


Рис. 7. **3D-моделирование системой «Rotaflow +Ш»**

ницы давления на входе и выходе системы для систолической фазы 80 мм рт. ст., для диастолической фазы 100 мм рт. ст.

Оценку системы РН – Ш анализировали по максимальному значению напряжения сдвига в рециркуляционном канале. Исследования проведены на стационарных положениях Ш при открытом состоянии клапана и неполном его пережатии. Для анализа были использованы режимы, полученные в стендовых исследованиях на модели Rotaflow-шунт (7 мм), для условий взрослой и (6 мм) детской возрастной группы. Соответственно скорости вращения копии ротора насоса составили 2400 и 1900 об/мин.

Комплексные расчеты двух режимов в фазе диастолы приведены на рис. 8.

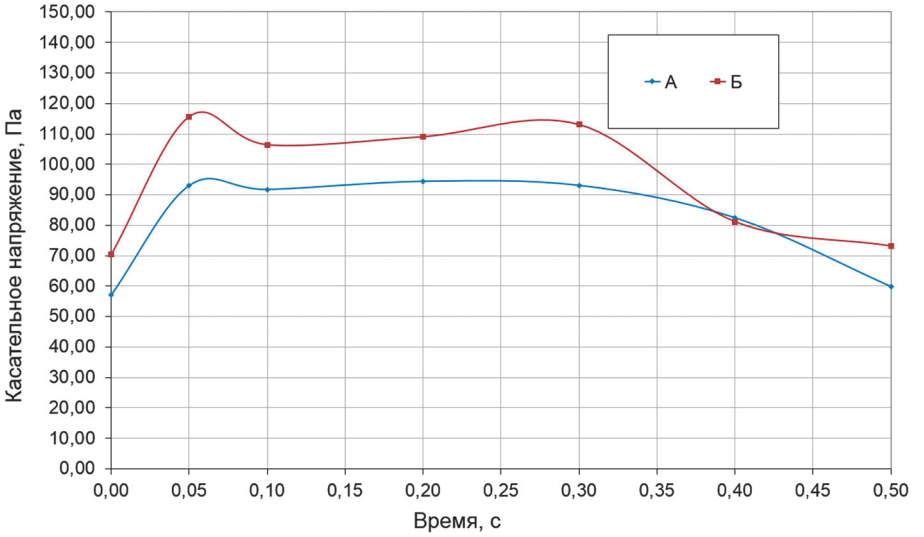


Рис. 8. **График зависимости сдвиговых напряжений в фазу открытия клапана: А – детский режим; Б – взрослый режим. Временная точка 0,00 – момент начала открытия клапана, временная точка 0,50 – момент закрытия клапана. В диапазоне открытия и закрытия клапана происходит нарастание и убывание потока через шунт**

Графики показывают изменение значения напряжения при постепенном открытии и закрытии клапана при времени пережатия 0,5 с. Можно наблюдать стабильное увеличение касательного напряжения при увеличении сброса крови через шунт сразу в момент открытия клапана и постепенную стабилизацию. Максимум составил 115 Па для условий взрослого пациента и 93 Па для условий пациента детской возрастной группы. Соответственные значения времени экспозиции потока в шунте составляют 0,016 и 0,020 с.

Исследование работы роторных насосов в непульсирующем и пульсирующем режимах при обходе левого желудочка сердца

В результате проведенного исследования на гидродинамическом стенде большого круга кровообращения при ОЛЖ в типовых режимах работы различных конструкциях насосов (АВК-Н, ДОН-3, Rotaflow и КНЦ) были получены значения основных гемодинамических параметров в непульсирующем и пульсирующем режимах при моделировании физиологической нормы и СН.

Гемодинамические параметры большого круга кровообращения при работе РН иллюстрированы на диаграммах кривых соотношения ИЖС и роторного насоса. На протяжении испытаний регистрировались данные с датчиков артериального давления ($P_{АД}$), давления в левом предсердии ($P_{ЛП}$), давления в левом желудочке сердца ($P_{ЛЖ}$), расход в аорте ($Q_{АО}$), расход через насос ($Q_{АВК-Н}$) и расход через шунт ($Q_{Ш}$) в пульсирующем режиме. На рис. 9 показан пример работы насоса АВК-Н на ГС в пульсирующем и непульсирующем режиме при ОЛЖ.

По аналогии были проведены испытания на гидродинамическом стенде большого круга кровообращения для насосов ДОН-3, КНЦ и Rotaflow. В режиме генерации пульсового потока достигалась большая разгрузка ИЖС по объему за счет снижения диастолической составляющей выходного потока и увеличения систолической составляющей при нормализации системного кровотока до 5 ± 0,2 л/мин (взрослый) и 2,5 ± 0,2 л/мин

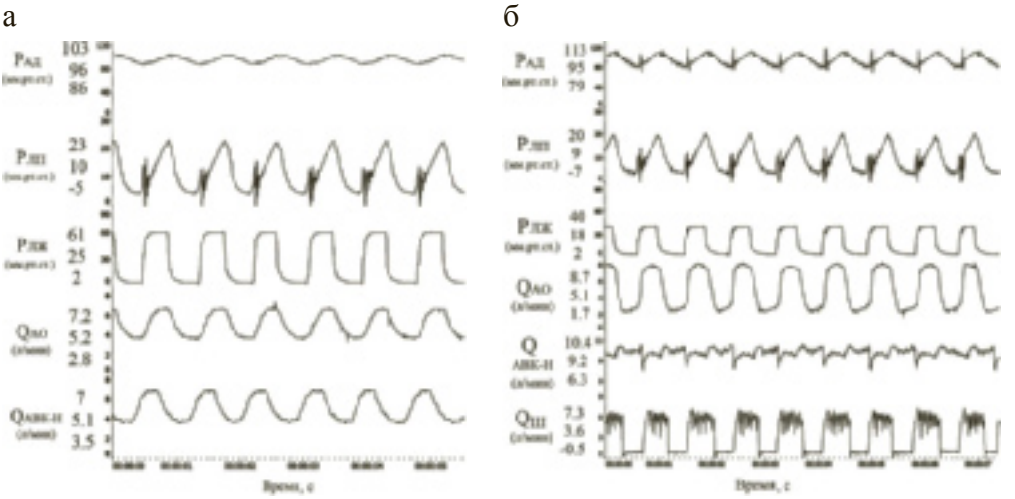


Рис. 9. **Гемодинамические параметры, полученные при работе АВК-Н в ОЛЖ: а – непульсирующий режим; б – пульсирующий режим**

(детский) среднее значения пульсации артериального давления составляло 30–35 мм рт. ст.

На основании данных, полученных в ходе испытаний, производился расчет индекса пульсации (I_p), индекса эквивалентной энергии давления (*EEP*) и избыточной гемодинамической энергии (*SHE*), в режимах непульсирующего и пульсирующего потока.

Исследование работы роторных насосов (АВК-Н, ДОН-3, Rotaflow и КНЦ) при обходе левого желудочка сердца в непульсирующем и пульсирующем режимах показали увеличение средних значений I_p в 2 раза, EEP на 5,5% и SHE в 20 раз.

Исследование работы роторных насосов в непульсирующем и пульсирующем режиме в системе искусственного сердца

В результате проведенного исследования на гидродинамическом стенде большого и малого круга кровообращения были получены значения основных гемодинамических параметров в непульсирующем и пульсирующем режимах РН АВК-Н и ДОН-3.

На рис. 10 показан пример работы насоса АВК-Н на ГС в пульсирующем и непульсирующем режиме ИС.

По аналогии были проведены испытания на гидродинамическом стенде в режиме ИС для насосов ДОН-3.

Внутри насосная пульсация расхода в правом насосе в режиме искусственного сердца составила 3,2 ± 0,2 л/мин (для АВК-Н) и 2,6 ± 0,2 л/мин (для ДОН-3), что теоретически создает лучшие условия для минимизации тромбообразования в насосе.

Включении в работу системы «РН – Ш» в БКК позволила преобразовать постоянный поток в пульсирующий, что приводит к росту среднего значения пульсации артериального давления в 22 ± 2 мм рт. ст.

На основании данных, полученных в ходе испытаний, производился расчет индекса пульсации (I_p), индекса эквивалентной энергии давления (*EEP*) и избыточной гемодинамической энергии (*SHE*), в режимах непульсирующего и пульсирующего потока для большого круга кровообращения. Исследование работы роторных насосов (АВК-Н, ДОН-3) ИС в непульсирующем и пульсирующем режимах показали увеличение средних значений I_p в 10 раза, *EEP* на 3% и *SHE* в 18 раз.

Исследование работы роторных насосов в непульсирующем и пульсирующем режиме при сердечно-легочном обходе

В результате проведенного исследования на гидродинамическом стенде при СЛО насоса Rotaflow были получены значения основных гемодинамических параметров в непульсирующем и пульсирующем режимах при моделировании физиологической нормы и СН.

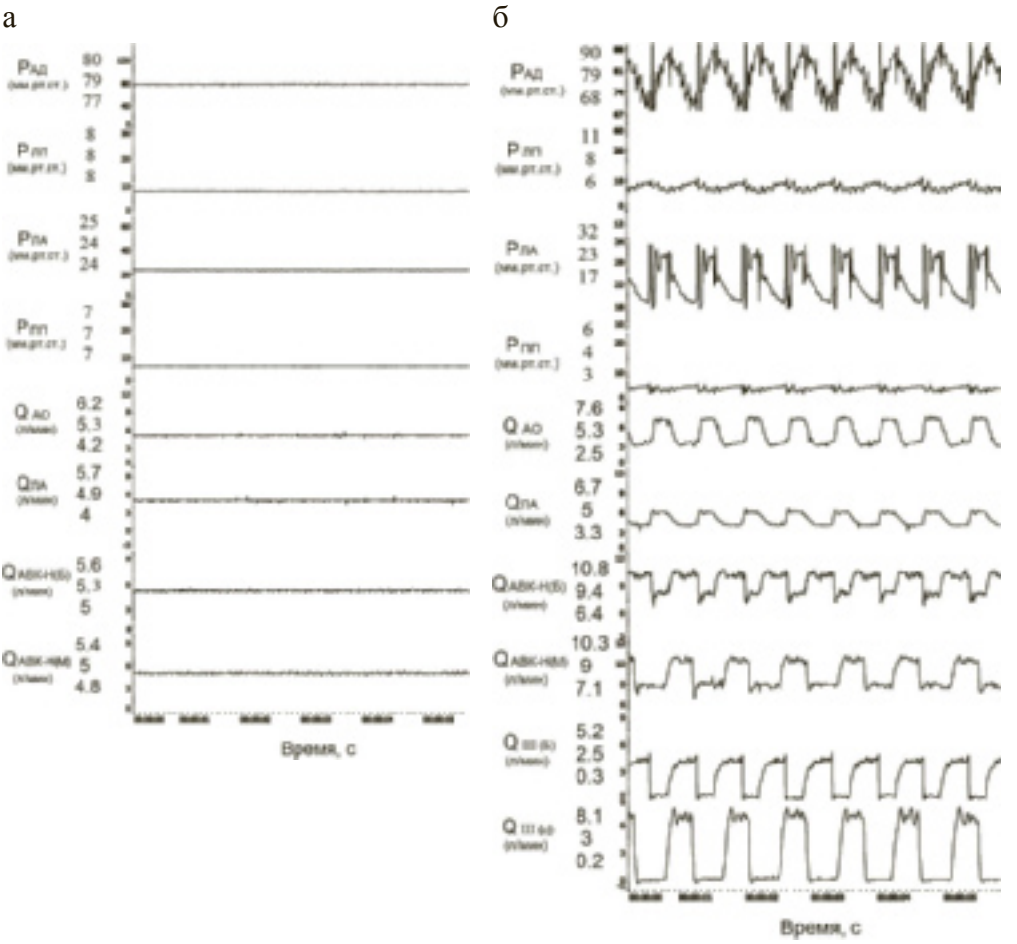


Рис. 10. **Гемодинамические параметры, полученные при работе АВК-Н в режиме ИС: а – непульсирующий режим; б – пульсирующий режим**

На протяжении испытаний регистрировались данные с датчиков артериального давления ($P_{АД}$), центральное венозное давление ($P_{ЦВД}$), давления в левом желудочке сердца ($P_{ЛЖ}$), расход в аорте ($Q_{АО}$), расход через насос ($Q_{Rotaflow}$) и расход через шунт ($Q_{Ш}$) в пульсирующем режиме. На рис. 11 показана работа насоса Rotaflow на гидродинамическом стенде в пульсирующем и непульсирующем режиме ИС.

Исследование работы насоса Rotaflow при СЛО сердца в непульсирующем и пульсирующем режимах показали увеличение значений I_p в 3 раза, *EEP* на 3,76% и *SHE* в 4 раза.

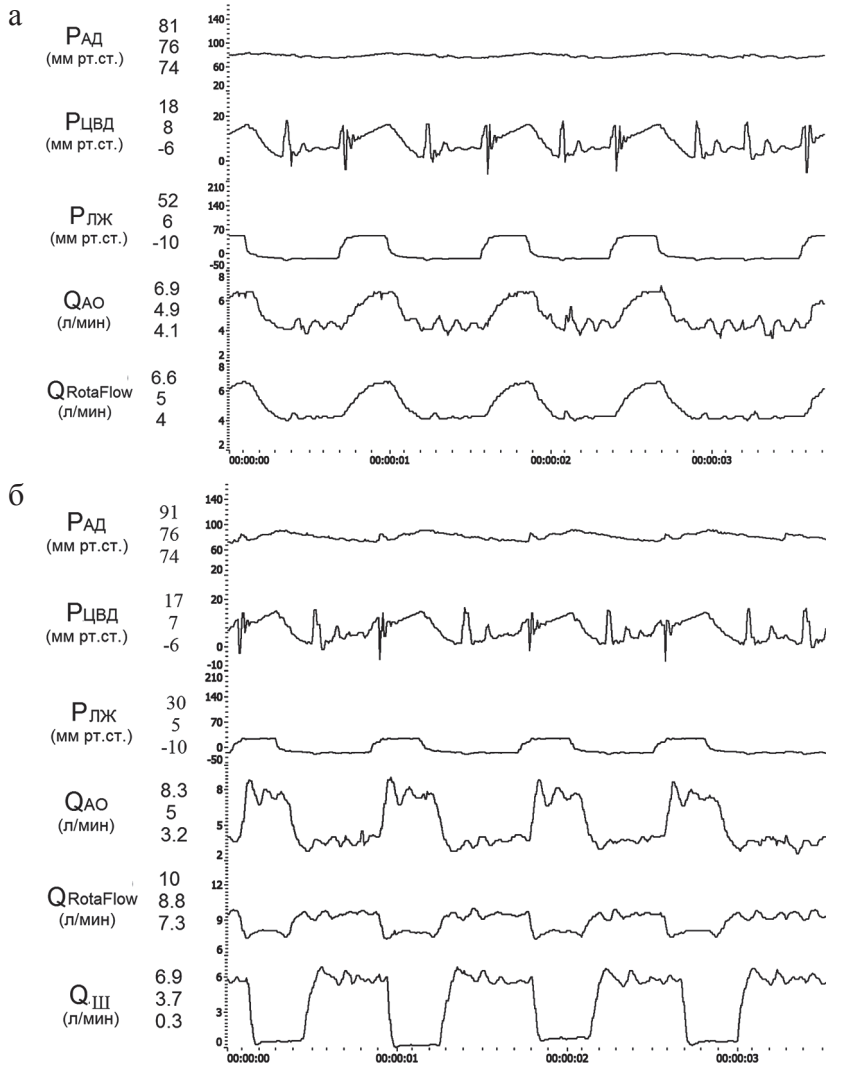


Рис. 11. **Гемодинамические параметры, полученные при работе Rotaflow в режиме: а – непульсирующий режим; б – пульсирующий режим**

Исследования гемолизных испытаний

На основании разработанной методики были проведены испытаний на гемолиз насоса Rotaflow в непульсирующем и пульсирующем режиме (рис. 12).

Типовой пульсирующий режим работы Rotaflow: Скорость оборотов Rotaflow = 2500 ± 100 об/мин, перепад давления ΔP ($P_{ВЫХ} – P_{ВХ}$) = 100 ± 5 мм рт. ст., расход $Q_{системы}$ = 4,9 ± 0,2 л/мин.

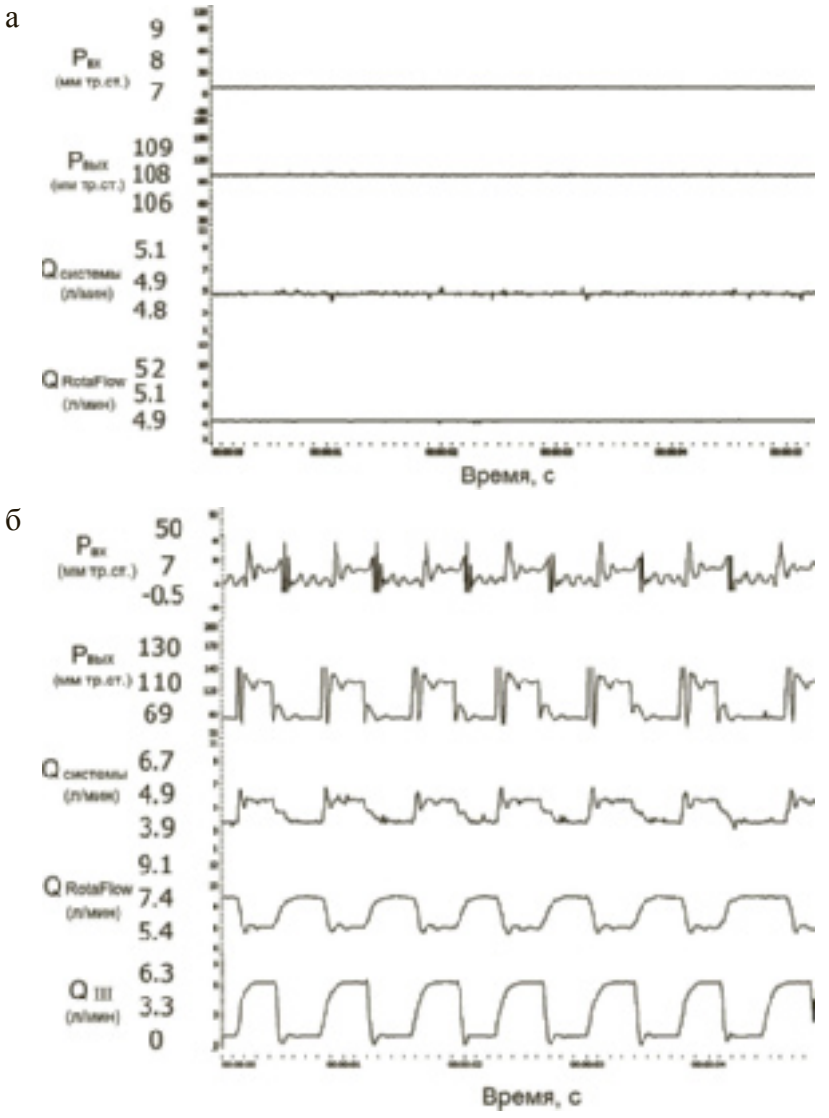


Рис. 12. **Гемодинамические параметры, полученные с использованием работы Rotaflow: а – непульсирующий режим; б – пульсирующий режим**

Типовые параметры при работе системы «РН – Ш» в пульсирующем режиме: Скорость оборотов Rotaflow = 2800 ± 100 об/мин, перепад давления ΔР = 103 ± 5 мм рт. ст., расход $Q_{системы}$ = 4,9 ± 0,2 л/мин, напряжение, подаваемое на электромагнитный клапан – 16 В, ток – 0,8 А, время пережатия клапана 10 мс, частота ударов 70, длительность пережатия 0,35 с, диаметр шунта 7 мм. В пульсирующем режиме пульсация потока $Q_{системы}$

составляла приблизительно 2,5 ± 0,2 л/мин и пульсовое давление составляло 50 ± 5 мм рт. ст.

За три часа работы системы «РН – Ш» значение свободного гемоглобина составило 0,3 ± 0,05 г/л. На рис. 13 показана динамика pHb плазмы при сравнительном испытании насоса Rotaflow в непульсирующем и пульсирующем режимах.

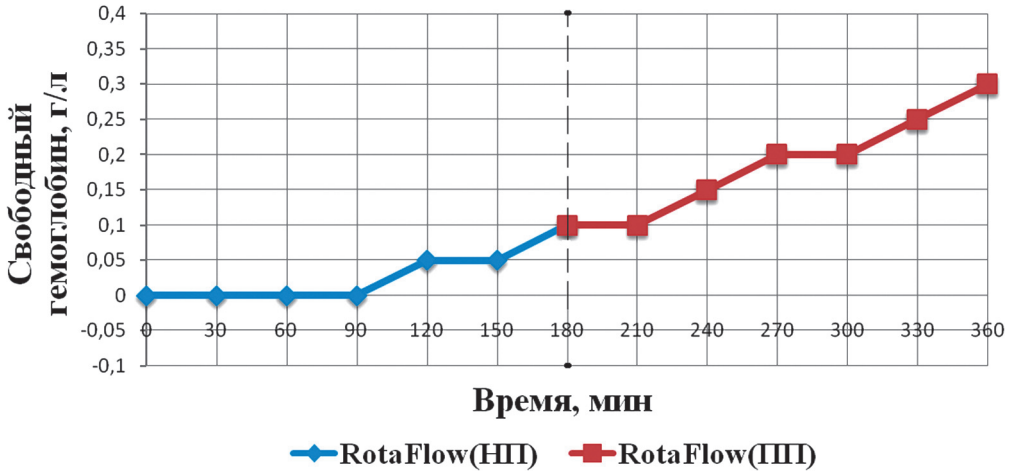


Рис. 13. **Динамика уровня свободного гемоглобина плазмы крови**

Стандартизированного индекса (NIH) насоса Rotaflow в непульсирующем режиме составил 0,0034 [g/100 L], NIP Rotaflow в пульсирующем режиме составил 0,0062 [g/100 L]. Полученные данные, показывают, что травма крови, вызываемая работой Rotaflow в пульсирующем режиме при реализации предложенного метода генерации пульсирующего потока, находится в пределах нормы.

Заключение

Метод механической поддержки кровообращения с использованием насосов непульсирующего потока, построенных на принципе центробежных и осевых устройств, занял ведущее направление в мировой клинической практике для лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью. Это связано с существенными преимуществами данных насосов по сравнению с пульсирующими насосами и прежде всего малыми размерами, высокой энергетической эффективностью, большей надежностью и ресурсом.

Несмотря на значительный прогресс в области применения механической поддержки кровообращения на базе ННП, обеспечивающих эффективность и надежность метода, клиническая практика выявила ряд

недостатков, связанных с генерацией потока низких значений пульсации и давления на выходе системы. Данные системы не обеспечивают необходимой чувствительности к преднагрузке и сверхчувствительны к постнагрузке. Поэтому вне стационара пациентам при механической поддержке кровообращения на базе ННП не могут обеспечить высокое качество жизни в условиях изменяющейся физической активности, а также статуса жидкостного баланса, включая гиповолюмию, гипертензию и т. д., по сравнению с НПП. В последние годы вновь стали подниматься вопросы как о важности для организма пульсирующего давления и кровотока, так и их значений для микроциркуляции органов и тканей. Появилось много работ, которые подтверждают важность влияния пульсирующего потока на функцию органов и снижения инфламаторной реакции у взрослых и детских пациентов.

Многочисленные клинические исследования применения ННП показали, что одним из наиболее часто встречающихся осложнений при использовании ННП является желудочно-кишечное кровотечение, которое авторы связывают с влиянием мало пульсирующего потока на микроциркуляцию органов и тканей.

Одна из проблем, связанных с работой ННП в режиме повышенных скоростей оборотов ротора, необходимая для нормализации системного кровообращения и лучшей разгрузки левого желудочка, является опасность развития разрежения в полости левого желудочка, связанного с несоответствием притока и оттока крови через насос в диастолической фазе. Это может привести к повреждению ткани в области входной канюли, смещению межжелудочковой перегородки, ухудшению функции правого желудочка, аритмии, ишемии сердца и гемолизу.

С другой стороны, нижней границей скорости оборотов ротора является режим, при котором в диастолической фазе возникают условия регургитации потока крови из аорты в ЛЖ, что создает неблагоприятные условия для наполнения правого желудочка и, в конечном итоге, приводит к правожелудочковой недостаточности.

Для решения данного комплекса проблем была предложена концепция с преобразованием режима постоянных оборотов ННП в режим модуляции скорости оборотов ротора, синхронизированных с работой собственного сердца.

Несмотря на очевидное преимущество идеи преобразования непульсирующего потока в насосах ННП в пульсирующий поток с помощью модуляции скорости оборотов ротора, остается достаточно много вопросов, связанных с конкретной реализацией данного режима: оптимизация фазового сдвига импульсного потока относительно сокращений собственного сердца (сопульсация, контрпульсация, асинхронный режим), формы кривой потока, энергетики пульсирующего режима ННП, травмы форменных элементов крови и др.

На основании проведенного обзора и с учетом того, что технология механической поддержки кровообращения с использованием отечественных имплантируемых осевых насосов успешно внедряется в клиническую практику, считаем целесообразным проведение работ по разработке и исследованию системы генерации пульсирующего потока с помощью подключения параллельно РН рециркуляционного канала с регулируемым клапаном без изменения скорости оборотов ротора. В качестве насосов могут быть использованы клинический имплантируемый осевой насос, входящий в состав аппарата АВК-Н, экспериментальный детский насос ДОН-3, канальный центробежный насос КНЦ, разработанные в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова». Дополнительно, объектом исследования служил широко используемый в клинической практике центробежный насос Rotaflow. Предложенный в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» метод генерации пульсирующего потока с помощью роторных насосов без изменения скорости вращения был детально рассмотрен с данными насосами в режимах обхода левого желудочка, сердечно-легочного обхода и искусственного сердца. Было показано, что данный метод имеет значительные преимущества перед работой насосов в режиме постоянной скорости вращения и, в частности, при ОЛЖ и СЛО в части нормализации пульсации аортального давления. Проведенные гемолизные испытания показали допустимую травму крови при сравнительном исследовании насоса Rotaflow в непульсирующем и пульсирующем режимах. Наибольшее внимание следует уделить режимам работы системы генерации пульсирующего потока при обходе правого желудочка сердца и искусственном сердце. В режиме работы данной системы при ОЛЖ и СЛО главной задачей было нормализация аортальной пульсации, а в режиме ОПЖ и ИС основная задача исследований сводилась к получению относительно высокой пульсации внутринасосной гемодинамики для минимизации вероятности тромбообразования в насосах. Опыт применения непульсирующих насосов в правой позиции показал, что при бивентрикулярном обходе и ИС тромбоз данных насосов связан, главным образом, с малопульсирующей внутринасосной гемодинамикой.

В настоящее время единственной системой для механической поддержки кровообращения у новорожденных и детей младшего возраста, используемой в клинической практике, является экстракорпоральный пульсирующий насос EXOR (Berlin Heart, Germany). Данному насосу присущи основные недостатки пульсирующих устройств (тромбоз, относительно невысокая надежность и ресурс, большие габариты). В связи с этим нами выдвигается концепция генерации пульсового потока на базе роторных насосов в качестве альтернативы системы EXOR для лечения застойной сердечной недостаточности. Реализация данного метода может быть основана на минимизации как конструкции собственно насоса, так системы генерации пульсирующего потока.

Одним из ключевых элементов данной системы является разработка блока измерения объема ударного выброса искусственного желудочка сердца, необходимого для реализации адаптивного управления работой искусственного желудочка при варьировании таких параметров, как периферическое сопротивление сосудов, давление и частота сердечных сокращений.

Выводы

1. Разработанная система генерации пульсирующего потока на основе параллельного подключения к роторному насосу шунта с регулируемым электромагнитным клапаном, позволяет генерировать пульсирующий поток за счет кардиосинхронизированного закрытия и открытия шунта при постоянной скорости вращения насоса. Данный метод позволяет достичь нормализации аортального пульсового давления в условиях моделирования сердечной недостаточности. Быстродействие электромагнитного клапана (15–20 мс), в режиме сопульсации, обеспечивает эффективную и малоинерционную работу системы.
2. Разработанный гидродинамический стенд, моделирования физиологической нормы и патологии (сердечная недостаточность) модели кровообращения взрослых и детей позволяет воспроизвести физиологические параметры сердечно-сосудистой системы (артериальное давление 120/80 мм рт. ст. при системном кровотоке 5 ± 0,2 л/мин у взрослых и 2,5 ± 0,2 л/мин у детей) и параметры сердечной недостаточности (артериальное давление 80/50 мм рт. ст. при системном кровотоке 2,5 ± 0,2 л/мин для взрослых и 1 ± 0,2 л/мин для детей).
3. С использованием метода 3-мерного компьютерного моделирования системы генерации пульсирующего потока доказано, что минимальные сдвиговые напряжения (115 Па для взрослой и 93 Па для детской модели) позволяют определить оптимальные геометрические параметры шунта. Результаты 3-мерного компьютерного моделирования системы свидетельствуют об отсутствии зон стагнации и рециркуляции потока жидкости в непульсирующем и пульсирующем режимах.
4. Исследование системы генерации пульсирующего потока на гидродинамическом стенде при обходе левого желудочка сердца показали увеличение значения аортальной пульсации с 10–15 мм рт. ст. в непульсирующем режиме до 30–35 мм рт. ст. в пульсирующем режиме при системном кровотоке 5 ± 0,2 л/мин для взрослой и 2,5 ± 0,2 л/мин для детской систем кровообращения. Эффективность пульсирующего режима подтверждена увеличением средних значений ин-

декса пульсации в 2 раза и индекса избыточной гемодинамической энергии в 20 раз, в сравнении с непульсирующим режимом. В условиях сердечно-легочного обхода индекс пульсации увеличивался в 3 раза, а индекс избыточной гемодинамической энергии в 4 раза. Пульсация потока расхода в правом насосе в режиме искусственного сердца (3,2 ± 0,2 л/мин для АВК-Н и 2,6 ± 0,2 л/мин для ДОН-3) создает условия для минимизации тромбообразования в насосе.

5. Разработана методика и проведены сравнительные гемолизные исследования системы генерации пульсирующего потока; результаты показали увеличение индекса NIH в пульсирующем режиме (NIH = 0,00620) в 2 раза в сравнении с непульсирующим режимом (NIH = 0,0033), что не превышает границ допустимых пределов.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Иткин Г.П. Оценка биоэнергетики сокращения миокарда в условиях механической поддержки кровообращения. / Г.П. Иткин, **А.С. Бучнев,** А.П. Кулешов, А.И. Сырбу. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – № 21 (1). – С. 71–76.
2. Иткин Г.П., Результаты экспериментальных исследований детского осевого насоса «ДОН-3». / Г.П. Иткин, О.Ю. Дмитриева, **А.С. Бучнев,** А.А. Дробышев, А.П. Кулешов, Е.А. Волкова, Т.А. Халилулин. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – № 20 (2). – С. 61–68.
3. Иткин Г.П. Исследования взаимодействия левого желудочка сердца с насосами непульсирующего потока на гидродинамическом стенде в условиях нормы и патологии. / Г.П. Иткин, А.А. Дробышев, О.Ю. Дмитриева, **А.С. Бучнев,** А.А. Сысоев. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – № 17 (3). – С. 43–49.
4. Г.П. Иткин, АП Кулешов, А.С. Байбиков, А.С. Бучнев, О.Ю. Дмитриева, А.А. Дробышев. / Центробежный насос для механической поддержки кровообращения. // Патент на изобретение РФ № 2683069 дата регистрации 26.08.2019 года: Заявка № 2018111167 от 29.03.2018.

Список сокращений

«РК – Ш» – система генерации пульсирующего потока
EEP – эквивалентная энергия давления
I_p – индекс пульсации
NIH – стандартизированный индекс гемолиза
pHb – уровень свободного гемоглобина
SHE – избыточная гемодинамическая энергия
АВК-Н – аппарат вспомогательного кровообращения носимый

ВК – вспомогательное кровообращение
ДОН-3 – детский осевой насос
ИЖС – искусственный желудочек сердца
ИС – искусственное сердце
КЦН – канальный центробежный насос
ННП – насос непульсирующего потока
НПП – насос пульсирующего потока
ОЛЖ – обход левого желудочка
ОПЖ – обход правого желудочка
РК – регулируемый клапан
РН – роторный насос
СЛО – сердечно-легочный обход
СН – сердечная недостаточность
Ш – шунт
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ОБЩЕЙ РНК КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гоникова З.З., Севастьянов В.И., Онищенко Н.А.

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

Возрастающая во всем мире численность больных с острой и хронической печеночной недостаточности, ранняя инвалидизация и высокая смертность ставят проблему лечения таких больных в число актуальных проблем современной медицины. В России, как и во всем мире, летальность при острой и хронической печеночной недостаточности также не снижается и колеблется от 50 до 70–90% [Ивашкин В.Т. и др., 2006; Рахманова А.Г. и др., 2006; Friedman S.L. et al., 2008]. По данным ВОЗ прогнозируется [Плеханов А.Н. и др., 2016], что смертность от заболеваний печени в предстоящие 10–20 лет возрастет более чем в 2 раза. К настоящему времени стало очевидным, что трансплантация печени, будучи самым эффективным методом лечения острой и хронической печеночной недостаточности из-за дефицита донорских органов не может обеспечить всех нуждающихся в ней. Рассматривая высокую летальность при острой и хронической печеночной недостаточности как следствие нарушения процессов регенерации в поврежденной печени, надежду на повышение эффективности лечения этих состояний стали связывать с регенерационной медициной, основанной на применении клеточных технологий. В эксперименте и клинике начали осуществлять трансплантацию сначала клеток донорской печени [Smets F. et al., 2008], а затем гемопоэтические и стромальные фракции клеток костного мозга (ККМ) [Киясов А.П. и др., 2008; Kallis Y.N. et al., 2007; Burt R.K. et al., 2008; Lyra A.C. et al., 2010; Ismail A. et al., 2010; Amer M.E. et al., 2011; Stutchfield B.M. et al., 2010; Lin H. et al., 2011], обладающие высоким регенерационным потенциалом.

Между тем, внедрение в практику регенеративной медицины клеточных технологий пока не получило единодушного одобрения из-за опасности малигнизации и генетических мутаций трансплантированных стволовых клеток, а также из-за быстрой гибели или быстрого снижения активности как аутологичных, так и аллогенных клеток.

Альтернативой клинического применения биомедицинских клеточных продуктов в регенерационной медицине, включая клеточно- и тканеинженерные конструкции, могут стать технологии, основанные на создании молекулярно-инженерных конструкций, содержащих выделенный из клеток костного мозга комплекс внутриклеточных биологически активных компонентов.

Вопрос о том, какие внутриклеточные структуры и сигнальные молекулы клеток костного мозга (ККМ) способны обеспечивать «адресный перенос регенерационной информации» к поврежденным органам долго не был предметом специальных исследований.

В последние годы, однако, появилось достаточное количество обстоятельно выполненных исследований [Eldh M. et al., 2010; Dickey J.S. et al., 2011; Тишевская Н.В. et al., 2016; Бабаева А.Г. и др., 2016], из которых следует, что продуцентами и переносчиками регенерационной информации в межклеточной сигнальной системе выступают разнообразные по своим структурным и функциональным свойствам молекулы РНК.

Начиная с 2008 г. во всем мире проводятся интенсивные исследования молекул малых белок некодирующих РНК – микроРНК, которые начали использовать не только в качестве биомаркеров, но и в качестве терапевтических средств регуляции восстановительных процессов при различных патологиях [Bartel D.P. et al., 2009]. Однако выделение какой-либо одной микроРНК с адресным эффектом для целей регенерационной терапии представляет собой сложный технологический процесс. Уже к 2015 году было идентифицировано свыше 1800 вне- и внутриклеточных микроРНК человека [Peterson S.M. et al., 2014], причем функция большинства из них остается неизвестной. Кроме того, вызывает сомнение возможность индукции и осуществления регенерационного процесса с помощью какой-либо одной выделенной микро РНК, так как уже показано, что в процессах регенерации принимают участие разные классы РНК [Yan I.K. et al., 2016], в том числе разные классы белок некодирующих РНК, например длинные некодирующие РНК – lnc RNA [Li J. et al., 2016; Li C. et al., 2017; Lauschke V.M. et al., 2016; Qiao J. et al., 2016; Huang L. et al., 2015], короткие интерферирующие РНК – siRNA [Mottaghitalab F. et al., 2017, MaH. et al., 2016], и короткие ядерные РНК [Lauschke V.M. et al., 2016].

Сравнительно недавно появилась информация, что общая РНК (оРНК), выделенная из клеток костного мозга, способна индуцировать восстановительные процессы в самом костном мозге при его повреждении (Баба-

ева А.Г. и др., 2016). Между тем, отсутствуют сведения, о способности общей РНК из клеток костного мозга (КМ) индуцировать восстановительные процессы в органах другого гистотипа, в том числе в печени.

Цель исследования

Исследовать способность общей РНК, полученной из несортированной фракции мононуклеарных клеток костного мозга, обеспечивать адресный перенос регенерационных сигналов и стимулировать восстановительные процессы в печени при ее остром и хроническом повреждении.

Задачи исследования

1. Разработать протокол выделения общей РНК (оРНК) из несортированной фракции мононуклеарных клеток костного мозга (ККМ).
2. Используя модель адоптивного переноса, доказать способность оРНК, полученной из клеток костного мозга, осуществлять адресный перенос регенерационных сигналов в ткань поврежденной печени.
3. На модели острой печеночной недостаточности, созданной путем обширной резекции печени, сравнить способность клеток костного мозга и оРНК, выделенной из этих клеток, стимулировать восстановительные регенерационные процессы в поврежденной печени.
4. Разработать экспериментальную модель пролонгированного хронического токсического повреждения печени с развитием дисфункции и фиброзирующих процессов в ней.
5. На токсической модели хронической печеночной недостаточности, сравнить эффективность регенераторного воздействия на печень клеток костного мозга и оРНК, выделенной из этих клеток.

Научная новизна

Методом адоптивного переноса впервые доказана способность средней эффективной дозы оРНК (30 ± 5 мкг/100 г веса животного), выделенной из клеток костного мозга, обеспечивать адресный перенос регенерационных сигналов в печень при ее повреждении.

На модели обширной резекции печени установлена более высокая митотическая активность гепатоцитов и достоверно большая скорость восстановления массы печени при введении средней эффективной дозы оРНК по сравнению с введением клеток костного мозга в дозе (30–35) × 10^6, используемой для выделения оРНК.

Разработана модель хронического токсического повреждения печени (ХТПП), позволяющая воссоздать и сохранить морфологические признаки цирроза печени в течение 6 месяцев путем комбинированного

применения токсических доз CCl_4 в сочетании с неполным адъювантом Фрейнда.

На модели хронического токсического повреждения печени доказано, что однократное введение оРНК из клеток костного мозга в дозе 30 ± 5 мкг/100 г веса животного индуцирует восстановительные процессы в ткани печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Создана новая модель токсического хронического повреждения печени с развитием фиброзирующих процессов, пригодная для скрининговой оценки эффективности различных биотехнологических методов коррекции хронической печеночной недостаточности.

На экспериментальных моделях острого и хронического повреждения печени доказана функциональная эффективность оРНК как принципиально нового типа медицинского продукта для регенеративной медицины, способного обеспечить эффективную регуляцию восстановительных процессов в поврежденной печени при отсутствии рисков, возникающих в случае применения клеточных продуктов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Введение оРНК из клеток костного мозга от крыс-доноров с обширной резекцией печени индуцирует в организме интактных крыс-реципиентов митотическую активность и пролиферацию гепатоцитов (метод адоптивного переноса).
2. Введение оРНК из клеток костного мозга здорового донора животным с экспериментальной моделью острой печеночной недостаточности более интенсивно, чем клетки костного мозга в эквивалентной дозе, стимулирует восстановительные процессы в печени, что выражается достоверно более высоким уровнем митотической активности гепатоцитов и достоверно более ранним восстановлением исходной массы печени.
3. Введение оРНК из клеток костного мозга и клеток костного мозга в эквивалентной дозе животным с экспериментальной моделью хронического токсического повреждения печени, сопровождающегося развитием фиброза и цирроза печени, ускоряет восстановительные процессы в печени.
4. В отличие от клеток костного мозга, оРНК из клеток костного мозга способствует ускорению темпа фибролиза образовавшихся междольковых соединительно-тканных септ и пролиферации гепатоцитов.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов обеспечивается четкой постановкой задач исследования, применением современных и адекватных методов исследования на сертифицированном оборудовании; использованием достаточного количества экспериментальных животных в отдельных сериях опытов и в каждой экспериментальной группе; корректным применением методов статистического анализа и критической оценкой полученных результатов при сравнении с данными современной научной литературы.

Апробация работы состоялась 21 мая 2019 г. на совместной конференции научных и клинических подразделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основные положения и результаты диссертации были доложены и обсуждены на III Национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2–4 октября 2017 г.); III Национальном конгрессе по регенеративной медицине (Москва, 15–18 ноября 2017 г.); Sechenov International Biomedical Summit 2018 (Moscow, May 21–23, 2018); на IX Всероссийском съезде трансплантологов, 16–19 сентября 2018 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в отдел 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, а также в образовательный процесс кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета 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 исследований

Работа выполнена на 453 крысах-самцах породы Вистар весом 250–300 г, содержащихся на смешанном рационе питания со свободным доступом к воде. При планировании экспериментов на животных руководствовались биоэтическими принципами обращения с животными, утвержденными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях

(2005 г.), и в соответствии с Правилами лабораторной практики, утвержденными приказом Минздрава России № 708 от 23.08.2010 г. Все манипуляции с животными проводили в утренние часы с 10–12 часов, когда собственный ритм митотической активности у крыс минимален.

Для решения поставленных задач были созданы 3 экспериментальные модели: модель адоптивного переноса, модель острой печеночной недостаточности и модель хронического токсического повреждения печени с формированием цирроза печени.

На отработку экспериментальных моделей острой печеночной недостаточности и хронического токсического повреждения печени, а также на разработку технологии выделения оРНК из ККМ израсходована 101 крыса. Этот раздел работы включал методики выделения ККМ (n = 10) и получения оРНК из ККМ (n = 25); нахождение средней эффективной дозы оРНК (n = 16), модель острой печеночной недостаточности (ОПН), n = 20; модель хронического токсического повреждения печени (n = 30). Исследования, в которых выявлялась регенерационная активность оРНК из ККМ и ККМ, состояли из 3 серий экспериментов на 352 крысах.

Разработка протокола выделения оРНК из ККМ

Для проведения сравнительного анализа регенерационной активности ККМ и оРНК из ККМ в 3 экспериментальных сериях нами была предварительно отработана технология и протокол выделения оРНК из ККМ. оРНК из ККМ выделяли методом, разработанным фирмой «Евроген» (Россия) с помощью реактива Extract RNA, который позволял получать из каждых 30–35 × 10^6 клеток около 148,5 ± 22,3 мкг оРНК. Далее из этого концентрированного раствора РНК готовили рабочие растворы РНК, требуемой концентрации для введения в организм животного. Эффективная доза оРНК колебалась от 15 мкг/100 г веса до 60 мкг/100 г веса и в исследуемых сериях экспериментов она составляла в среднем 30 ± 5 мкг/100 г веса животного (при определении эффективной дозы оРНК использовали метод адоптивного переноса разных доз оРНК – 15, 30, 45 и 60 мкг/100 г веса животного и в срезах печени крыс-реципиентов через 48 ч определяли митотический индекс – МИ, см. ниже)

Создание экспериментальных моделей для изучения регенерационной активности оРНК

Выполнение этих моделей у крыс проводили под ингаляционным наркозом диэтиловым эфиром с соблюдением правил асептики и антисептики.

Модель острой печеночной недостаточности (ОПН) – обширная резекция печени (ОРП) использовали для сравнительного изучения регенерационной активности ККМ и оРНК из ККМ.

Для этого вскрывали брюшную полость, выводили печень в рану и последовательно накладывали лигатуры на основания срединной, левой боковой и правой верхней долей печени, после чего их удаляли (всего 70–75% общей массы печени). Работу выполняли на крысах-самцах породы Вистар (n = 175), у 75 из которых воспроизводили модель ОРП.

Все животные после ОРП были разделены на три группы; 1 группа – контрольная (n = 25) без применения терапии (только введение физиологического раствора); опытная группа 2 (n = 25), в которой через 3–5 часов после ОРП внутрибрюшинно однократно вводили оРНК из ККМ здоровых крыс-доноров. оРНК применяли в дозе 30 мкг/100 г веса животного для ранней активации восстановительных процессов в резецированной печени; опытная группа 3 (n = 25), в которой через 3–5 часов после ОРП внутрибрюшинно однократно вводили ККМ в дозе 30–35,0 × 10^6 клеток на крысу.

Эффективность индукционного воздействия оРНК на процессы восстановительной регенерации печени после ОРП оценивали по митотической и пролиферативной активности гепатоцитов в резецированной печени через 24, 36, 48 и 72 часа, по концентрации общего белка, общего билирубина и печеночных ферментов цитолиза (АлАТ, АсАТ и ЩФ) на 5, 7 и 10-е сутки после ОРП и по увеличению массы резецированной печени в течение 28 сут.

Модель адоптивного переноса была использована для доказательства способности оРНК к адресному переносу регенерационной информации в поврежденную печень.

Донорами оРНК и ККМ при моделировании адоптивного переноса служили крысы с обширной резекцией печени (описание техники приведено выше). Через 12 ч после моделирования ОРП, когда в КМ прооперированных крыс-доноров (n = 10) появлялись морфогенетически активные клетки, у животных забирали свежевыделенные ККМ и исследовали их приобретенную способность к адоптивному переносу в 3 группах опытов с интактными крысами-реципиентами. Контролем служили интактные крысы с введением 1,0 мл физиологического раствора – ФР (группа 1, n = 5). В группе 2 (n = 10) из свежевыделенных проактивированных ККМ выделяли оРНК и вводили ее внутрибрюшинно интактным крысам в дозе 30 ± 5 мкг/100 г веса животного. В группе 3 (n = 12) внутрибрюшинно вводили проактивированные ККМ в дозах (2,5 × 10^6; 5 × 10^6; 3,5 × 10^7 на крысу). В печени и в почках реципиентов (для доказательства адресности переноса регенерационных сигналов) изучали митотическую и пролиферативную активность гепатоцитов и канальцевого эпителия на различных

сроках (12, 24, 36, 48, 72 ч) после введения ККМ и общей РНК, выделенной из ККМ.

Модель хронического токсического повреждения печени (ХТПП) была разработана для сравнительного изучения эффективности корригирующего воздействия ККМ и оРНК из ККМ. Модель ХТПП, характеризующаяся развитием фиброза и цирроза ткани печени, создавали путем дробного подкожного введения крысам 60% масляного раствора CCl_4 в сочетании с неполным адъювантом Фрейнда по разработанной нами схеме. В процессе моделирования погибло 25 животных и к концу затравки выжило 75 животных. Все выжившие крысы, были разделены на 3 группы: группа 1, контрольная (n = 25) с однократным введением ФР через 7 сут после моделирования ХТПП, опытная группа 2 (n = 25) – через 7 сут после моделирования ХТПП внутрибрюшинно однократно вводили оРНК из ККМ здорового животного в эффективной дозе 30 мкг/100 г веса животного; опытная 3 группа (n = 25) – через 7 сут после окончания моделирования ХТПП вводили ККМ в дозе 30,0–35,0 × 10^6 кл. Контроль состояния восстановительных процессов в печени осуществляли: через неделю после окончания моделирования ХТПП, а также через 3, 6 и 9 мес.

Методы исследования

Морфометрические методы контроля пролиферативной активности гепатоцитов

В 30 полях зрения определяли количество митотически делящихся гепатоцитов, а затем рассчитывали митотический индекс (МИ) в промилле (‰) на разных сроках после выполнения обширной резекции печени. Выраженность пролиферативной активности гепатоцитов оценивали также иммуногистохимически с помощью антител Ki-67, являющихся маркерами ядерного антигена пролиферирующих клеток, и путем подсчета общего количества гепатоцитов в исследуемых полях зрения.

Определение массы печени как показателя восстановительной регенерации печени

У каждого оперированного животного сразу после обширной резекции взвешивали резецированную часть печени, которую принимали за 70% от общей массы печени; затем на основании этих измерений рассчитывали исходную массу печени для каждого животного. Далее на каждом исследуемом сроке иссекали остаток оставшейся печени, путем взвешивания определяли его массу и сравнивали ее с рассчитанной исходной массой печени для данного животного.

Биохимические методы

Стандратными биохимическими методами в сыворотке крови оперируемых животных исследовали содержание ферментов цитолиза гепатоцитов: аланин – аминотрансферазы (АлАТ), аспарагин – аминотрансферазы (АсАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), а также содержание общего белка и общего билирубина для характеристики тяжести печеночной недостаточности и контроля сроков восстановления печеночного гомеостаза.

Гистологические исследования

Кусочки печени размером 3 × 4 × 5 мм фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, после стандартной проводки заливали в парафин, далее готовили срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по Массону. Анализ результатов проводили с помощью микроскопа (Nikon H600L Япония).

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку результатов производили на персональном компьютере с использованием специального статистического пакета Biostat; достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по критерию t Стьюдента с учетом поправки Бонферонни. В таблицах приведены средние значения величин, где ± стандартное отклонение (SD). Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (Статистический пакет рекомендованный ВОЗ EpiInfo 5.0).

Результаты исследования

Исследование способности оРНК из клеток костного мозга осуществлять адресный перенос регенерационных сигналов при повреждении печени

Способность оРНК к адресному переносу регенерационных сигналов исследовали на модели адоптивного переноса в 3 группах опытов. В группе 1 контроль (введение физиологического раствора) на всех исследуемых сроках достоверные изменения митотической активности гепатоцитов в печени и канальцевого эпителия в почках у не оперированных крыс-реципиентов отсутствовали, также как и в группе 3 (введение, ККМ) при введении разных доз активированных ККМ. Однако в отличие от группы 1 в группе 3 на сроках 48 и 72 ч при введении разных доз клеток было обнаружено появление в ткани печени реципиента только клеточной инфильтрации (рис. 1, а), свидетельствующей о появлении в организме не оперированных реципиентов гепатоспецифических сигналов.

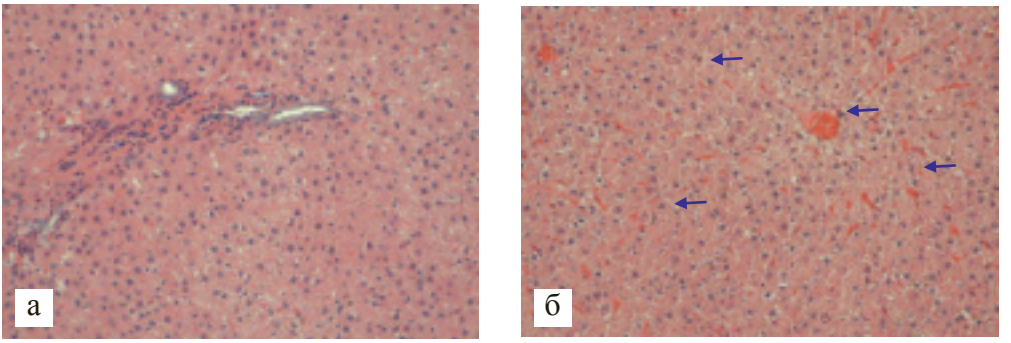


Рис. 1. **Сравнительная гистологическая картина печени здоровой крысы-реципиента через 48 ч после введения донорского материала от крысы с 70% гепатэктомией: а – после введения несортированных мононуклеарных клеток костного мозга (35,0 × 10^6 кл.), умеренная лимфоидно-клеточная инфильтрация, митозов нет; б – после введения оРНК из несортированных мононуклеарных клеток костного мозга (30 мкг/100 г), пролиферативная активность гепатоцитов в печени, митозы в паренхиме печени (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, ×200**

Достоверное увеличение митотической активности гепатоцитов в печени здоровых крыс-реципиентов и его последующее снижение было выявлено нами только в группе 2 на сроках 48 и 72 ч, где МИ составил 0,7 ± 0,2‰ (митозы выявлялись в 5–7 из 30 исследуемых полей зрения) и 0,5 ± 0,2‰ (митозы выявлялись в 3–4 из 30 исследуемых полей зрения) соответственно, при $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем (рис. 1, б). Кроме того, важно отметить, что в группе 2 с введением оРНК так же, как и в группе 3, на сроках 48 и 72 ч в ткани печени также диагностировалась клеточная инфильтрация. Примечательно, что рост митотической активности гепатоцитов в печени именно через 48 ч был отмечен и другими исследователями в опытах с выполнением у животных истинной субтотальной резекции печени (Ельчанинов А.В. и др., 2016). Между тем, в почках крыс-реципиентов группы 2 на сроках 48 и 72 ч достоверного повышения митотической активности клеток почечного эпителия выявлено не было.

При исследовании пролиферативной активности гепатоцитов в группе 2 было установлено также, что в гистологических препаратах на этом сроке, по сравнению с контролем (группа 1), определяется достоверно большее количество молодых гепатоцитов (клетки малого размера) – 452 ± 7,66 против 320 ± 36,13 ($p < 0,05$), которые располагаются преимущественно по периферии печеночной дольки.

Иммуногистохимический анализ с помощью маркера Ki67 также подтвердил, что на сроке 48 ч пролиферативная активность клеток существенно возрастала в печени крыс группы 2 (рис. 2, а и б), но на сроке 72 ч пролиферативная активность снижалась аналогично митотической активности. Возможно, что спад митотической и пролиферативной активности гепатоцитов через 72 ч после введения оРНК наступает в результате активации к этому сроку той популяции лимфоцитов – переносчиков информации, которая обладает супрессорными свойствами. Было показано [Бабаева А.Г. и др., 2009], что индукция этих клеток возникала при переносе морфогенетически активных ККМ. Не исключено также, что спад митотической активности может быть связан с наступающей к этому сроку элиминацией индукционных (регенерационных) факторов оРНК из организма здоровых крыс-реципиентов, т. к. в роли молекул, обеспечивающих информационный обмен, выступают различные типы РНК, которые доставляются в очаг повреждения с помощью лимфоцитов [Тишевская Н.В. и др., 2016, Тишевская Н.В. и др., 2015, Бабаева А.Г. и др. 2016].

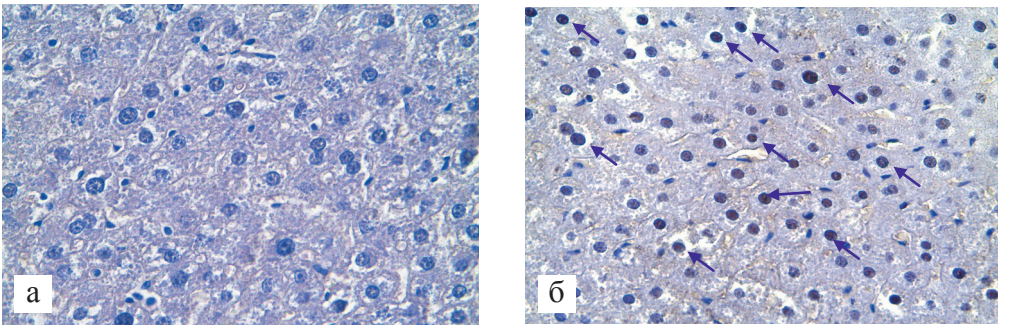


Рис. 2. **Сравнительная гистологическая картина экспрессии Ki 67 в печени здоровой крысы-реципиента через 48 ч: а – после введения физраствора (контроль); б – после введения оРНК из ККМ-донора с 70% гепатэктомией. Иммуногистохимическое исследование. Многочисленные позитивно окрашенные гепатоциты. ×400.**

Индукция митотической и пролиферативной активности именно гепатоцитов в печени не оперированных реципиентов после введения им общей РНК из активированных мононуклеарных ККМ крыс с 70–75% гепатэктомией указывают на тот факт, что активированные ККМ не только воспринимают, аккумулируют и формируют тканеспецифические регенерационные сигналы, но и способны реализовать их адресную доставку с помощью общей РНК, после выделения ее из этих клеток.

Сравнительное исследование способности клеток костного мозга и оРНК из клеток костного мозга индуцировать восстановительные процессы в печени при моделировании острой печеночной недостаточности

Все крысы были разделены на 3 группы: группа 1 (n = 25) – контроль, введение физиологического раствора (ФР) через 3–5 ч после моделирования ОПН; опытные группы 2 (n = 25) и 3 (n = 25), введение через 3–5 ч после моделирования ОПН эффективных доз оРНК из ККМ и ККМ соответственно.

Из 25 крыс контрольной группы погибло 5 животных в течение первых 5 суток после резекции печени (общая летальность составила 20%). Во 2-й (n = 25) и 3-й (n = 25) опытных группах (введение оРНК и ККМ соответственно) летальность отсутствовала в течение всего срока наблюдения. Отсутствие летальности в этих группах сопровождалось более высоким темпом восстановления печеночного гомеостаза в организме, что выражалось в более ранней нормализации показателей общего белка и цитолитических ферментов в сыворотке крови (табл. 1–3).

В группе 2 (табл. 2), нормализация исследуемых показателей ферментов цитолиза в крови наступала к 10–14 суткам, тогда как в контрольной группе нормализации не наступало до 14 суток (табл. 1). Восстановление уровня общего белка в сыворотке крови также происходило в более высоком темпе по сравнению с контрольной группой.

В группе 3 (табл. 3), исследуемые показатели изменялись аналогично тем, которые имели место в группе 2: показатели цитолиза нарастали в течение первых 3 суток, затем стабилизировались и восстанавливались

Таблица 1

Динамика изменения общего белка, общего билирубина и ферментов цитолиза клеток печени (АлАТ, АсАТ и ЩФ) в группе 1 (контроль, n = 20) при введении ФР после ОРП

Сроки наблюдения (сутки)	АсАТ	АлАТ	ЩФ	Билирубин общий	Белок общий
Исход	58 ± 8	40 ± 6	240 ± 24	0,0 ± 1,67	98 ± 20
2	570 ± 29*	310 ± 10*	1102 ± 21*	10,2 ± 2*	21 ± 16*
3	490 ± 20*	320 ± 21*	1009 ± 29*	12,3 ± 1,5*	24 ± 11*
5	420 ± 27*	290 ± 18*	982 ± 22*	10,8 ± 1,3*	36 ± 13*
7	360 ± 24*	282 ± 15*	893 ± 24*	9,0 ± 1,9*	41 ± 9*
10	299 ± 22*	269 ± 18*	760 ± 24*	8,3 ± 2*	45 ± 6*
14	220 ± 16*	241 ± 13*	640 ± 20*	6,5 ± 1*	51 ± 7*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 2

Динамика изменения общего белка, общего билирубина и ферментов цитолиза клеток печени (АлАТ, АсАТ и ЩФ) в группе 2 (n = 25) при введении оРНК в дозе 30 мкг/100 г веса после ОРП

Сроки наблюдения (сутки)	АсАТ	АлАТ	ЩФ	Билирубин общий	Белок общий
Исход	58 ± 8	40 ± 6	240 ± 24	0,0 ± 1,67	98 ± 20
2	323 ± 20*	76 ± 17*	887 ± 30*	6,9 ± 1,3*	48 ± 17*
3	293 ± 18*	88 ± 18*	632 ± 28*	6,5 ± 1,2*	52 ± 16*
5	238 ± 19*	78 ± 19*	460 ± 32*	5,1 ± 1,1*	57 ± 16*
7	115 ± 11*	69 ± 6*	346 ± 26*	3,1 ± 1*	60 ± 7*
10	82 ± 12*	58 ± 16	257 ± 15	2,7 ± 0,9*	68 ± 8*
14	66 ± 7	44 ± 6	230 ± 14	1,9 ± 0,8	84 ± 12

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3

Динамика изменения общего белка, общего билирубина и ферментов цитолиза клеток печени (АлАТ, АсАТ и ЩФ) в группе 3 (n = 25) при введении ККМ в дозе 30–35 × 10^6 клеток после ОРП

Сроки наблюдения (сутки)	АсАТ	АлАТ	ЩФ	Билирубин общий	Белок общий
Исход	58 ± 8	40 ± 6	240 ± 24	0,0 ± 1,67	98 ± 20
2	350 ± 10*	122 ± 27*	910 ± 17*	8 ± 2*	36 ± 16*
3	340 ± 12*	119 ± 16*	670 ± 15*	7,1 ± 1,8*	45 ± 10*
5	290 ± 15*	102 ± 21*	486 ± 16*	6,8 ± 1,0*	51 ± 18*
7	150 ± 23*	97 ± 15*	370 ± 13*	4,3 ± 1,3*	54 ± 8*
10	100 ± 12*	79 ± 6*	310 ± 19*	2,9 ± 0,6*	65 ± 5*
14	70 ± 9	61 ± 5*	250 ± 12	2,3 ± 0,2*	88 ± 7

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

к 10–14-м суткам. Сниженный уровень общего белка после ОРП также восстанавливался к концу срока наблюдений (14 сут).

Рост митотической активности гепатоцитов в резецированной печени через 48 ч после моделирования ОРП наблюдали во всех трех группах по сравнению с исходным уровнем, при котором митотическая активность, оцениваемая до резекции печени по митотическому индексу (МИ), составила 0,2–0,3 промилле (‰) – 1–2 митоза на 30 полей зрения. Однако степень активации митотической активности в исследуемых группах была разной. В группе 1 (контроль) значение МИ равно 5,378‰ (на 6693 клет-

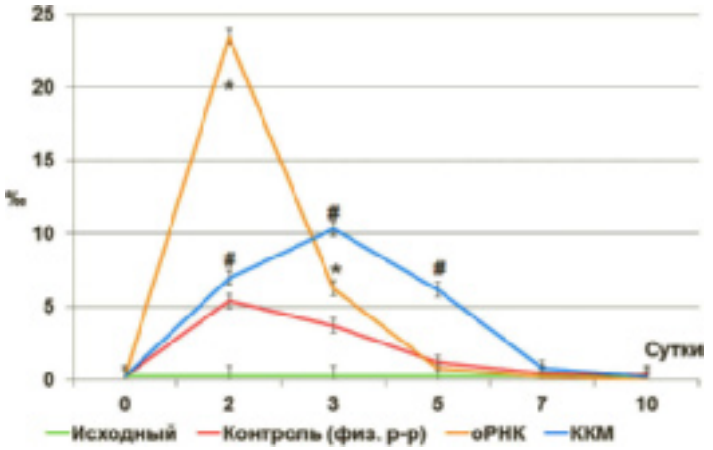


Рис. 3. **Динамика изменения митотического индекса в печени крыс после ОРП: в контрольной группе, в группе с введением оРНК и в группе с введением ККМ; * – p < 0,05 по сравнению с 1-й контрольной группой; # – p < 0,05 по сравнению с группами 1 и 2**

ки определялось 36 митозов), в группе 2 – 23,45‰ (на 9678 клеток определялось 227 митозов, в группе 3 – 6,96‰ (на 8448 клеток определялось 60 митозов).

Через 72 ч после моделирования ОРП уровень МИ во всех группах оставался на более высоком уровне по сравнению с исходным, но уменьшился по сравнению с 48 ч (рис. 3).

Моделирование ОРП во всех группах животных стимулировало повышение митотической активности гепатоцитов, однако в группе 2 при введении оРНК она была наиболее выраженной и более ранней (на сроке 48 ч) по сравнению с 3 группой. Более высокую митотическую активность клеток печени через 48 ч после ОРП в группе 2 иллюстрирует рис. 4.

Это нашло отражение в ускоренном темпе восстановления массы печени после ОРП у животных группы 2.

На рис. 5 представлена динамика восстановления массы печени в трех исследуемых группах.

Наиболее высокий темп восстановления массы печени отмечался в группе 2, где через 3–5 ч после ОРП внутрибрюшинно вводили оРНК (восстановление массы печени происходило к 10–12 суткам), см. рис. 5. Введение ККМ также ускоряло восстановительные процессы в резецированной печени и восстановление исходных значений массы печени происходило к 14–18 суткам. В контрольной группе опытов восстановление массы печени наблюдали на 18–22 сутки после ОРП.

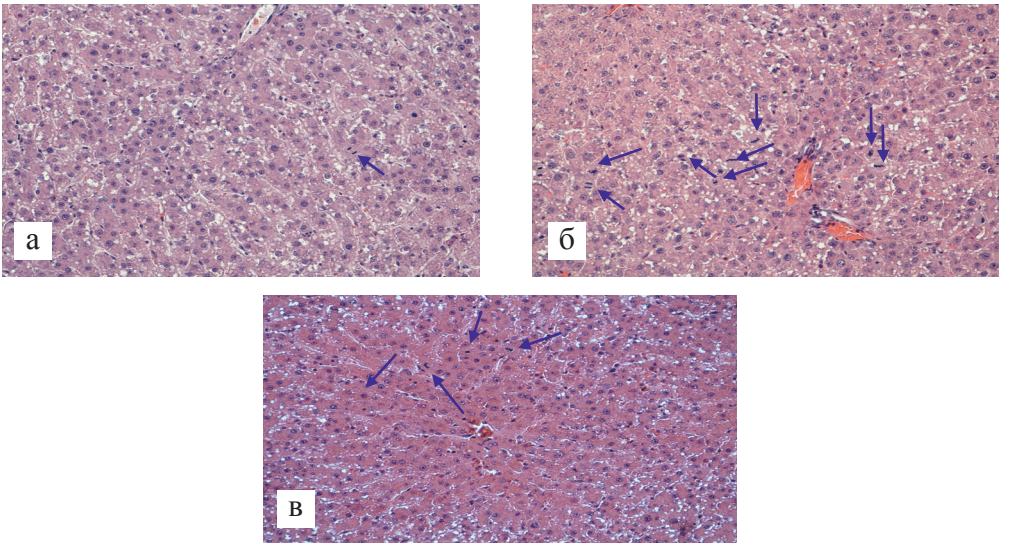


Рис. 4. **Митотическая активность гепатоцитов печени крыс через 2 суток после ОРП в исследуемых группах: а – контроль (ФР); б – группа 2 (оРНК); в – группа 3 (ККМ). Гематоксилин и эозин, ×200. Стрелками указаны митотически делящиеся клетки**

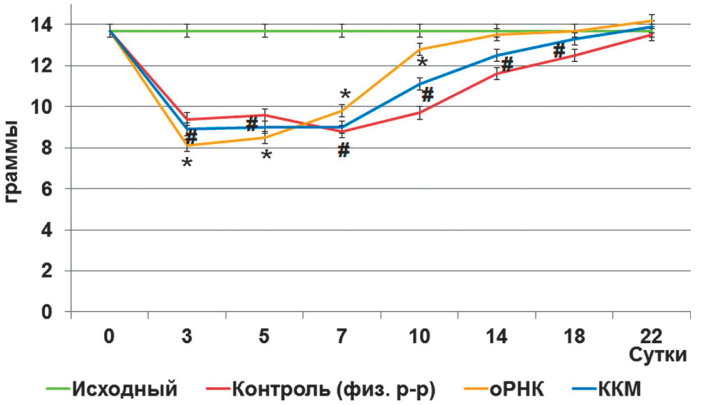


Рис. 5. **Динамика изменения массы печени крыс после ОРП в опытных группах; * – p < 0,05 по сравнению с контролем; # – p < 0,05 по сравнению с группами 1 и 2**

Таким образом, введение оРНК в дозе 30 мкг/100 г веса животного вызывает наиболее активный регенераторный ответ. Эквивалентное количество введенных ККМ также способствует ускорению восстановительных процессов, но они протекают в более замедленном темпе.

Сравнительное исследование способности оРНК из клеток костного мозга и клеток костного мозга осуществлять коррекцию гомеостаза и структурных нарушений в ткани печени при моделировании хронического токсического повреждения печени

Различия в структуре ткани печени в контрольной и опытных группах в этой серии опытов оценивали по степени выраженности фибролитических процессов в соединительной ткани, а также по степени выраженности количества молодых новообразованных гепатоцитов в структуре печеночной дольки на одинаковых сроках. Параллельно исследовали состояние показателей функции печени. Было установлено, что такие биохимические показатели функционального состояния печени в сыворотке крови крыс как АлАТ, АсАТ, ЩФ были нарушены в исследуемых группах только в течение 1 месяца после завершения моделирования хронического токсического повреждения печени (ХТПП). Показатели синтетической функции печени (общий белок) оставались нарушенными в течение более длительного времени: в контроле в течение 6 месяцев, а в группах 2 и 3 в течение 3 месяцев, но постепенно нормализовались к концу наблюдения (8–9 мес.).

Изучение динамики развития морфологических изменений в печени при моделировании ХТПП показало, что через 1 неделю у всех крыс после окончания затравки в перицентральных зонах печени выявляются выраженные некротические и дистрофические изменения гепатоцитов, а также нарушения дольковой и балочной структуры ткани печени.

Через 3 месяца у крыс контрольной группы выявляется четкое нарушение балочного строения печеночной ткани и формирование ложных долек; то есть уже к 3 месяцу после моделирования ХТПП в печени крыс контрольной группы формируется гистологическая картина цирроза (рис. 6, а). В то же время у крыс опытной группы, которым вводили оРНК, на сроке 3 месяца на фоне сформировавшегося цирроза появляются отчетливые признаки фибролиза септ, и образовавшихся ложных долек. Кроме того, в структуре ложных долек выявляются значительные участки молодых (новообразованных) гепатоцитов (рис. 6, б).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что оРНК к 3 месяцам тормозит процессы фиброгенеза в печени по сравнению с контролем, где процессы склерозирования отчетливо выражены. Однако на 3-м месяце в этой группе, как и в контрольной группе, сохраняются ложные дольки и нарушение балочной структуры печени. Между тем, гистологическая картина ткани печени в группе с применением ККМ на 3-м месяце после окончания затравки не отличалась от контроля.

Через 6 месяцев в печени крыс контрольной группы появляются участки спонтанного лизирования септ ложных долек и зоны молодых гепатоцитов (рис. 7, а). Аналогичные структурные изменения в печени были

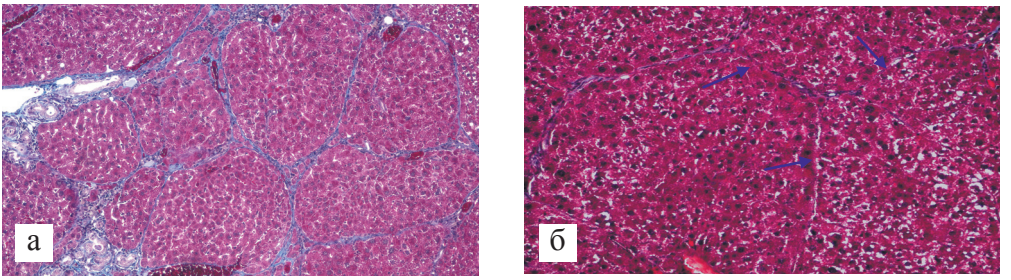


Рис. 6. **Гистологическая структура печени крысы через 3 мес. после ХТПП и введения: а – физиологического раствора – контроль, ×100; б – оРНК в дозе 30 мкг/100 г веса животного, ×200. Окраска по Массону. Стрелками указаны зоны лизированных септ и участки скопления молодых гепатоцитов**

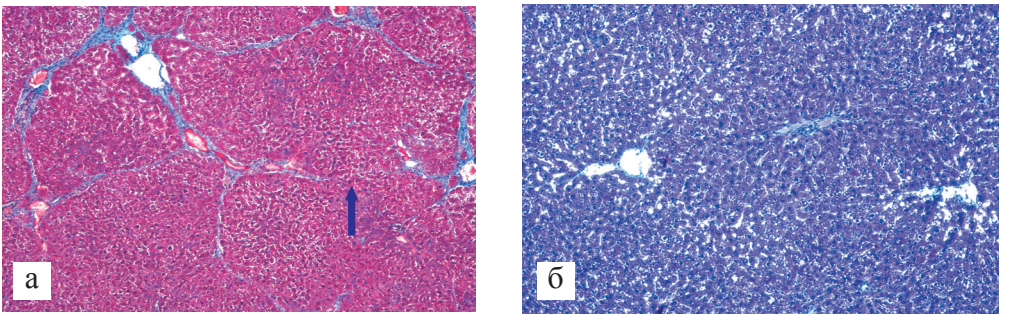


Рис. 7. **Гистологическая структура печени крысы через 6 мес. после окончания моделирования ХТПП и введения: а – физиологического раствора, контроль, окраска гематоксилином и эозином; б – оРНК из ККМ окраска по Массону. Стрелками указаны участки фибролиза септ. ×100**

отмечены к этому сроку и в группе 3, где вводили ККМ. В то же время в печени крыс группы 2, с применением оРНК к 6-му месяцу после моделирования ХТПП, наступает полное восстановление гистологической структуры печени (рис. 7, б).

К 9-му месяцу после хронической затравки крыс структура ткани печени в контрольной группе и группе 3 также нормализуется, что свидетельствует о большом внутреннем регенеративном потенциале печени, хотя местами сохраняются участки соединительно-тканных септ. Из сравнительного анализа темпа восстановительных процессов в ткани печени следует, что только введение оРНК из ККМ сокращает сроки восстановления структуры ткани поврежденной печени. Проведенные исследования позволяют прийти к заключению, что оРНК из ККМ здорово-

го донора может быть использована в качестве альтернативного средства инициирующего ускорение темпа восстановительной регенерации этого органа как при ОПН, так при и ХТПП.

Выводы

1. Разработан протокол технологии выделения оРНК из клеток костного мозга и установлена прямая зависимость содержания оРНК от количества клеток костного мозга.
2. Методом адоптивного переноса выявлена способность оРНК к адресному переносу регенерационных сигналов и установлена средняя эффективная доза оРНК из клеток костного мозга (30 ± 5 мкг/100 г веса животного), которая индуцирует в организме интактных крыс-реципиентов митотическую активность и пролиферацию гепатоцитов при введении оРНК из клеток костного мозга от крыс-доноров с обширной резекцией печени. Способность активированных частичной гепатэктомией клеток костного мозга осуществлять адресный перенос регенерационных сигналов в ткань печени интактных крыс не была выявлена в исследуемых сроках.
3. На модели обширной резекции печени проведен сравнительный анализ способности оРНК из клеток костного мозга и клеток костного мозга стимулировать восстановительные регенерационные процессы в поврежденной печени. Показано, что при введении животным средней эффективной дозы оРНК из клеток костного мозга наблюдаются достоверно более высокие значения митотического индекса гепатоцитов и сокращаются сроки восстановления массы печени до исходного уровня по сравнению с введением клеток костного мозга в дозе 30–35 $\times 10^6$, используемой для выделения средней эффективной дозы оРНК.
4. Созданная модель хронического токсического повреждения печени путем комбинированного использования токсических доз CCl_4 и неполного адъюванта Фрейнда позволяет воспроизвести и сохранить морфологические признаки цирроза печени в течение 6 месяцев.
5. Введение средней эффективной дозы оРНК из клеток костного мозга животным с хроническим токсическим повреждением печени достоверно ускоряет темп дефиброзирования и восстановления структуры ткани печени по сравнению с контролем. При введении клеток костного мозга ускорение темпа дефиброзирования печени в этой модели не было обнаружено.

Практические рекомендации

1. При выборе способа регуляции восстановительных регенерационных процессов в поврежденной печени предпочтение следует отдавать не клеткам костного мозга, а оРНК, выделенной из них.
2. Для регуляции восстановительных процессов в поврежденной печени оРНК может быть использована в средней эффективной дозе 30 мкг/100 г веса, что обеспечивает высокий темп восстановления структуры, функции и массы печени.
3. Созданная модель хронического (фиброзирующего) повреждения печени может быть использована для скриннинговой оценки эффективности различных биомедицинских методов коррекции хронической печеночной недостаточности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Гоникова З.З.**, Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. Сравнительная оценка морфорегуляторного потенциала клеток костного мозга и выделенного из них комплекса биологически активных компонентов методом адоптивного переноса // Материалы III Национального Конгресса «Трансплантация и донорство органов», 2–4 октября 2017 года, г. Москва. Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX (Приложение). – С. 205.
2. **Гоникова З.З.**, Никольская А.О., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Использование метода адоптивного переноса для сравнительной оценки морфорегуляторного потенциала клеток костного мозга и выделенного из них комплекса биологически активных компонентов // Материалы III Национального конгресса по регенеративной медицине (Москва, 15–18 ноября 2017 г.). Гены & Клетки. – 2017. – Т. XII (3). – С. 72–73.
3. **Gonikova Z.Z.**, Nikolskaya A.A., Kirsanova L.A., Shagidulin M.Y., Onishchenko N.A., Sevastianov V.I. Features of the influence of total RNA from mononuclear BMCS on the damaged liver recovery processes // Sechenov International Biomedical Summit 2018 (21.05–23.05.2018, Moscow, Russia). Abstracts book. 2018. – P. 24.
4. **Гоникова З.З.,** Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Исследование регенераторной и тканеспецифичной активности общей РНК клеток костного мозга // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX (3). – С. 64–69.
5. **Гоникова З.З.**, Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Общая РНК из мононуклеарной фракции ККМ индуцирует процессы восстановительной регенерации в поврежденной печени // Материалы IX Всероссийского съезда трансплантологов, 16–19 сентября 2018 года, г. Москва. Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX (Приложение). – С. 144.

6. **Гоникова З.З.**, Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Сравнительный анализ эффективности стимуляции процессов регенерации печени клетками костного мозга и общей РНК этих клеток // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI (1). – С. 113–121.

Патенты

1. Никольская А.О., **Гоникова З.З.**, Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Способ моделирования спонтанно необратимого повреждения печени // Патент РФ № 2633296. – дата регистрации 11.10.2017 год – заявка № 2016140690 от 17.10.2016.
2. Онищенко Н.А., Никольская А.О., **Гоникова З.З.**, Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Севастьянов В.И. Способ коррекции печеночной недостаточности в эксперименте // Патент РФ № 2650209. – дата регистрации 11.04.2018 год – заявка на изобретение № 2017128290 от 08.08.2017.
3. Никольская А.О., **Гоникова З.З.**, Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Применение суммарной рибонуклеиновой кислоты (РНК) из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга млекопитающих в качестве средства для коррекции печеночной недостаточности // Патент РФ № 2655761. – дата регистрации 29.05.2018 год – заявка № 2017128292 от 08.08.17.

Список сокращений

ККМ – клетки костного мозга
оРНК – общая рибонуклеиновая кислота
ХТПП – хроническое токсическое повреждение печени
ОПН – острая печеночная недостаточность
МИ – митотический индекс
ОРП – обширная резекция печени
АлАТ – аланин-аминотрансфераза
АсАТ – аспарагин-аминотрансфераза
ЩФ – щелочная фосфатаза
ФР – физиологический раствор

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ 2D- И 3D-БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сафонова Л.А., Агапов И.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

Одной из актуальных проблем современной трансплантологии является нехватка донорских органов для пересадки. Эту проблему может решить применение искусственных органов, создание которых является одной из задач тканевой инженерии. Такие органы, как правило, представляют собой конструкции, содержащие два компонента: каркасный и клеточный.

Клеточный компонент обеспечивает функциональную активность искусственной конструкции, которая зависит от пролиферативной активности клеток и их миграции. С целью повышения пролиферативной активности клеток в состав конструкции могут включаться различные биологически активные компоненты, например, факторы роста или различные последовательности, модулирующие процессы адгезии и пролиферации.

При создании каркаса искусственного органа необходимо подобрать материал, который должен сочетать в себе совокупность характеристик – соответствовать по скорости деградации, механическим свойствам, не вызывать токсического эффекта и при этом должен максимально близко имитировать свойства нативного межклеточного матрикса и выполнять его функции. Именно межклеточный матрикс определяет физические свойства тканей, определяет адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток, обеспечивает миграцию клеток и пространственную организацию ткани. Учет этих характеристик при выборе материала для создания искусственной конструкции позволит воссоздать для клеток условия, близкие к нативным.

В тканевой инженерии используется широкий спектр материалов, как синтетических, так и природных. Преимущество синтетических матери-

алов в том, что они просты в обработке и структурировании, однако зачастую такие материалы образуют токсичные для организма продукты в процессе биодеградации, либо вовсе не подвергаются биодеградации. Поэтому на сегодняшний день предпочтение отдается природным материалам вследствие их сочетания биосовместимости и способности к биодеградации без образования токсичных продуктов распада. Как правило, в роли таких материалов выступают компоненты нативного межклеточного матрикса, такие как коллаген, фибронектин, эластин, гиалуроновая кислота и др., широко применяются полимеры природного происхождения – альгинаты, хитозан и т. п., а также композиты на основе этих материалов.

Но все же такие материалы не могут найти широкого применения в тканевой инженерии, так как технология получения конструкций на их основе связана с множеством проблем: сложности при структурировании, недостаточная механическая прочность и эластичность, низкая растворимость и т. д. Поэтому поиск новых материалов для искусственных конструкций остается актуальной задачей тканевой инженерии. В связи с этим изучение биологических свойств фиброина шелка из коконов тутового шелкопряда *Bombyx mori* и создание конструкций на его основе представляет особый интерес. Фиброин шелка имеет уникальную комбинацию свойств и может найти применение во многих областях тканевой инженерии, как в качестве самостоятельного материала, так и в составе композитов на его основе.

В ходе данной работы были разработаны технологии получения пленок и скаффолдов на основе фиброина шелка, изучена их структура, рассмотрены биологические свойства пленок и скаффолдов, а также изучен их регенеративный потенциал.

Цель исследования

Разработка 2D- и 3D-биодеградируемых скаффолдов на основе фиброина шелка и изучение их структуры и биологических свойств.

Задачи исследования

1. Разработать методики, которые позволяют получить 2D- и 3D-биодеградируемые скаффолды на основе фиброина шелка.
2. Исследовать особенности микро- и наноструктуры разработанных биодеградируемых 2D-скаффолдов и 3D-микроволокнистых скаффолдов методом сканирующей зондовой нанотомографии.
3. Охарактеризовать механические свойства и скорость деградации 2D-скаффолдов.

4. Изучить *in vitro* биологические свойства разработанных биодеградируемых скаффолдов.
5. Оценить регенеративный потенциал разработанных биодеградируемых скаффолдов в экспериментальной модели полнослойной раны кожи.

Научная новизна

1. Методом электроспиннинга впервые получены микроволокнистые скаффолды на основе фиброина шелка и рекомбинантных спидроинов 2E12 и 2E12-RGD.
2. Впервые исследованы особенности микро- и наноструктуры пленок и микроволокнистых скаффолдов на основе фиброина шелка методом сканирующей зондовой нанотомографии.
3. Впервые исследованы биологические свойства микроволокнистых скаффолдов на основе фиброина шелка и рекомбинантных спидроинов 2E12 и 2E12-RGD.

Практическая значимость

Результаты предварительных исследований структуры и биологических свойств пленок и микроволокнистых скаффолдов на основе фиброина шелка позволяют рекомендовать данные конструкции для проведения доклинических исследований с целью их использования в тканевой инженерии и регенеративной медицине.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе выполнения диссертационной работы использован комплекс физико-химических, цитологических и гистологических методов исследования:

1. Получение пленок на основе фиброина шелка и коллагена методом полива.
2. Получение микроволокнистых скаффолдов на основе фиброина шелка, желатина и рекомбинантных спидроинов методом электроспиннинга.
3. Изучение структуры полученных конструкций методами сканирующей электронной микроскопии и сканирующей зондовой нанотомографии.
4. Изучение механических свойств пленок на основе фиброина шелка на разрывной машине.
5. Изучение скорости деградации пленок на основе фиброина шелка в нейтральной и окисляющей средах.

6. Методы культивирования мышиных фибробластов 3Т3 и клеток культуры гепатокарциномы человека Hep-G2 на полученных конструкциях, оценка адгезии и пролиферации клеток методом МТТ (3-[4,5-диметилтиазолил-2-ел]-2,5-дифенилтетразолиум бромид) и флуоресцентной микроскопии.
7. Оценка регенеративного потенциала полученных конструкций в системе *in vivo* в экспериментальной модели заживления полнослойной раны кожи у крыс.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанные методики позволяют получить двумерные пленки на основе фиброина шелка методом полива и пористые микроволокнистые скаффолды на основе фиброина шелка методом электроспиннинга.
2. Разработанные биодеградируемые пленки и микроволокнистые скаффолды не проявляют цитотоксического эффекта и поддерживают адгезию и пролиферацию клеток.
3. Разработанные биодеградируемые пленки и микроволокнистые скаффолды ускоряют заживление кожного покрова и характеризуются высоким регенеративным потенциалом *in vivo*.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, представленных в диссертационной работе, определяется репрезентативным объемом проведенных экспериментальных исследований (2 линии клеток – Hep-G_2 и 3Т3 для экспериментов по исследованию биосовместимости *in vitro* и 45 самцов крыс породы Wistar для экспериментов по исследованию биосовместимости *in vivo*), комплексным применением современных методов исследования и подтверждается статистической обработкой полученных данных.

Апробация работы состоялась 9 июля 2019 г. на совместной конференции научных и клинических подразделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО имени ак. В.И. Шумакова»).

Результаты диссертационной работы были представлены на 8 российских конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2014», «Ломоносов-2015», «Ломоносов-2016», «Ломоносов-2017», II Национальный конгресс по регенеративной медицине, XXVII Зимняя молодежная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехно-

логии», Третий российский национальный конгресс с международным участием «Трансплантация и донорство органов», IX Всероссийский съезд трансплантологов, и 3 зарубежных конференциях: XLIII Congress of the European Society for Artificial Organs, 44th ESAO and 7th IFAO Congress и 45th ESAO Congress.

Внедрение результатов в практику

Методики получения биодеградируемых пленок и микроволокнистых скаффолдов на основе фиброина шелка разработаны и внедрены в практику лаборатории бионанотехнологий ФГБУ «НМИЦ ТИО имени ак. В.И. Шумакова». Технология исследования биодеградируемых пленок и микроволокнистых скаффолдов на основе фиброина шелка методом сканирующей зондовой нанотомографии внедрена в практику ООО «СНОТРА» (участник Фонда Сколково).

Материалы и методы

Получение фиброина шелка

Фиброин шелка получали из коконов тутового шелкопряда *B. mori*, предоставленных директором Государственного научного учреждения «Республиканская научно-исследовательская станция шелководства Российской академии сельскохозяйственных наук» В.В. Богословским (Ставропольский край, г. Железноводск). На первом этапе коконы подвергали очистке от серицина по следующей методике. Навеску шелка из коконов массой 1 г кипятили на водяной бане в 500 мл бидистиллированной воды с добавлением 1260 мг соды в течение 40 минут. Затем промывали 3,6 л дистиллированной воды. Далее кипятили в 500 мл бидистиллированной воды 30 минут и промывали 3,6 л дистиллированной воды. Последнюю процедуру повторяли 3 раза. Очищенный фиброин шелка сушили на воздухе при комнатной температуре.

Получение растворов фиброина шелка

Для получения водного раствора фиброина к 130 мг отмытого шелка добавляли раствор, содержащий 389 мг $CaCl_2$, 388 мкл C_2H_5OH и 544 мкл H_2O на 1 мл раствора. Смесь нагревали в течение 5 часов на водяной бане до полного растворения шелка. Полученный раствор центрифугировали в течение 7 минут при 12 100 g. Супернатант диализовали против 500 мл бидистиллированной воды, всего проводили 5 смен диализа по 30 минут. Раствор фиброина центрифугировали 7 минут при 12 100 g. Концентрацию фиброина определяли спектрофотометрически при длине волны 280 нм, молярный коэффициент экстинкции принимали равным

473 480 $М^{-1}см^{-1}$, что соответствует теоретически рассчитанному коэффициенту экстинкции по аминокислотной последовательности тяжелой цепи фиброина шелка (номер в базе данных UniProt: P05790).

Водный раствор фиброина шелка, полученный по описанной выше методике, наносили на дно чашки Петри и высушивали при комнатной температуре. Для получения раствора фиброина в муравьиной кислоте высушенный фиброин шелка растворяли в муравьиной кислоте из расчета 20 мг/мл при нагревании до 40 °С на водяной бане в течение 30 минут. Полученный раствор центрифугировали 5 минут при 12 100 g. Аналогично получали раствор фиброина шелка в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропаноле-2, при этом концентрация фиброина шелка была равной 50 мг/мл, растворение проводили при температуре 30 °С в течение 3 суток.

Изготовление пленок из фиброина шелка и коллагена

Пленки получали методом полива. Для изготовления пленки диаметром 1 $см^2$ наносили 100 мкл раствора заданного состава на поверхность полированного тефлона и высушивали в течение двух суток при комнатной температуре. Общая концентрация белка в пленке составляла 20 мг/мл, содержание коллагена в композитных пленках – 30% по массе. Пленки отделяли от поверхности тефлона с помощью скальпеля, предварительно инкубировав их в спирте в течение 15 минут, хранили в 96%-ном спирте при температуре 4 °С.

Получение растворов рекомбинантных спидроинов и желатина в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропаноле-2

Образцы рекомбинантных спидроинов 2E12 и 2E12-RGD были предоставлены ведущим научным сотрудником Государственного научного исследовательского института генетики и селекции микроорганизмов Богушем В.Г. Навеску рекомбинантного спидроина или желатина типа А (Sigma-Aldrich, США) растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропаноле-2 из расчета 50 мг/мл и инкубировали при температуре 30 °С в течение 3 суток. Полученный раствор центрифугировали 10 минут при 12 100 g.

Изготовление микроволокнистых скаффолдов на основе фиброина шелка

Микроволокнистые скаффолды на основе фиброина шелка были получены методом электроспиннинга. Для изготовления скаффолда 500 мкл раствора заданного состава с общей концентрацией 50 мг/мл в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропаноле-2 напыляли на поверхность неподвижного коллектора (стальной пластины) под действием электрического поля напряжением в диапазоне 6,8–7 кВ через иглу типа 22G (для раствора

фиброина шелка), либо через иглу типа 23G (для остальных растворов). Скорость подачи раствора составляла 0,1 мл/ч, расстояние между концом иглы и катодом – 7 см. Примерное время напыления составляло 90 минут. Полученные скаффолды высушивали на коллекторе при комнатной температуре в течение 2 суток, а затем отделяли от поверхности коллектора с помощью скальпеля.

Для проведения экспериментов с клеточными линиями напыление производили на покровные стекла диаметром 24 мм. Для этого стекла прикрепляли к поверхности коллектора. Параметры напыления были аналогичными. После высушивания скаффолды на стеклах отделяли от поверхности коллектора.

Анализ структуры конструкций методом сканирующей зондовой нанотомографии

Образцы фиксировали 2,5%-ным раствором глутарового альдегида на фосфатно-солевом буфере с pH = 7,4 в течение 2 часов в темноте при 4 °C, отмывку образцов от фиксирующего раствора проводили фосфатно-солевым буфером. Затем образцы дегидратировали возрастающими концентрациями этанола. Использовали концентрации этанола 30, 50, 70, 80 и 96%, инкубируя образцы по 10 минут в этаноле каждой концентрации. После этого образцы переносили в пропиленоксид на 10 минут, после чего производили еще две смены пропиленоксида, инкубируя по 10 минут в каждой.

Для заливки образцов использовали эпоксидную смолу, в которую переводили образцы по следующей методике. Сначала образцы инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре в смеси эпоксидной смолы и пропиленоксида 1 : 1, затем аналогично в смеси в соотношении 2 : 1. После этого образцы переносили в эпоксидную смолу, не содержащую пропиленоксид, и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого производили заливку образцов в эпоксидную смолу и инкубировали образцы в термостате при температуре 45 °C в течение 24 часов, а затем еще 48 часов при температуре 60 °C для затвердевания эпоксидной смолы.

Исследование полученных образцов проводили с помощью комбинированной системы NtegraTomo (Нанотехнология МДТ, Россия), которая включает атомно-силовой микроскоп и ультрамикротом Leica EM UC6NT (Leica Microsystems GmbH, Austria). В ходе исследования выполняли серию последовательных срезов образца ультрамикротомом с помощью алмазного ножа DiatomeUltra AFM 45 (Diatome, Швейцария) с дальнейшим измерением топографии поверхности участка после каждого среза при помощи атомно-силового микроскопа. Толщина среза составляла 150 нм. Измерения проводились в полуконтактном режиме с частотой сканирова-

ния 1 Гц. Для измерения использовали кремниевые кантилеверы NSG10 с резонансной частотой 240 кГц (Нанотехнология МДТ, Россия), радиус кривизны острия зонда составлял не более 10 нм. Получение изображений, их обработку, построение профилей поверхности осуществляли с помощью программы Nova 1.0.26.1433 (Нанотехнология МДТ, Россия). Для построения трехмерных реконструкций производили выравнивание изображений в плоскости сканирования. Построение и анализ трехмерных структур анализировали с помощью пакета программного обеспечения ImagePro AMS 6.0 (Media Cybernetics Inc., США), включающего опцию трехмерного реконструирования.

Анализ пролиферативной активности клеток на пленках различного состава

Эксперимент проводили в 96-луночных планшетах. Для проведения эксперимента пленки позиционировали на поверхности лунок в виде покрытий. В качестве контроля использовали культуральный пластик. Перед проведением теста образцы подвергали стерилизации: обрабатывали 70%-ным спиртом в течение 30 минут, затем облучали ультрафиолетом в течение 30 минут. После этого в лунки планшета вносили стерильный раствор фосфатно-солевого буфера и инкубировали в течение 15 минут, после чего производили смену фосфатно-солевого буфера. Данную процедуру повторяли три раза. Далее в лунки планшета вносили по 300 мкл среды инкубации на 30 минут.

Суспензию клеток в среде инкубации переносили в 96-луночные планшеты из расчета 1000 клеток на лунку в 300 мкл среды инкубации. В эксперименте использовали две линии клеток – линию мышиных фибробластов 3Т3 и линию клеток гепатокарциномы человека Hep-G_2. Клетки инкубировали в термостате при 37 °С и 5% CO_2 в течение 7 дней.

Оценку адгезии клеток проводили визуально с помощью микроскопа Carl Zeiss Axio Vert.A1 (Zeiss, Германия). Оценку пролиферативной активности клеток проводили на 3-й, 5-й и 7-й дни эксперимента. Для этого в каждую лунку планшета вносили по 50 мкл раствора 3-[4,5-диметилтиазолил-2-ел]-2,5-дифенилтетразолиум бромида с концентрацией 200 мкг/мл, который является субстратом для митохондриальных дегидрогеназ клетки. Планшеты инкубировали в термостате при 37 °С и 5% CO_2 в течение 4 часов до выпадения темно-синих кристаллов формазана. Затем планшет центрифугировали в течение 5 минут при 885 g. Супернатант удаляли, осадок формазана растворяли в диметилсульфоксиде из расчета 300 мкл диметилсульфоксида на лунку и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 540 нм с помощью анализатора иммуноферментных реакций Пикон (Пикон, Россия).

Анализ адгезии и пролиферации клеток на микроволокнистых скаффолдах

Эксперимент проводили в чашках Петри диаметром 3,5 см. Для проведения эксперимента волокнистые скаффолды позиционировали на покровных стеклах, после чего помещали в чашку Петри. В качестве контроля использовали покровные стекла, которые также помещали в чашки Петри аналогичного диаметра. Образцы микроволокнистых скаффолдов на покровных стеклах, имеющие в составе желатин или спидроин предварительно инкубировали в 0,01% растворе глутарового альдегида в течение 12 часов при 4 °С. Перед проведением теста образцы подвергали стерилизации: обрабатывали 70%-ным спиртом в течение 30 минут, затем облучали ультрафиолетом в течение 30 минут. После этого в чашки Петри вносили стерильный раствор фосфатно-солевого буфера и инкубировали в течение 15 минут, после чего производили смену фосфатно-солевого буфера. Данную процедуру повторяли три раза. Далее в чашки Петри вносили по 4 мл среды инкубации на 30 минут.

Суспензию клеток в среде инкубации переносили в 96-луночные планшеты из расчета 20 000 клеток на чашку в 4 мл среды инкубации. В эксперименте использовали две линии клеток – линию мышиных фибробластов 3Т3 и линию клеток гепатокарциномы человека Hep-G_2. Клетки инкубировали в термостате при 37 °С и 5% CO_2 в течение 7 дней.

Оценку адгезии и пролиферативной активности клеток проводили визуально с помощью микроскопа Carl Zeiss Axio Vert.A1 (Zeiss, Германия). Для этого образцы окрашивали флуоресцентным красителем DAPI, который связывается с ДНК клеток. Перед окрашиванием производили двукратную отмывку образцов от среды инкубации и неадгезированных клеток раствором фосфатно-солевого буфера. После этого вносили водный раствор красителя с концентрацией 3 мкг/мл из расчета 2 мл на чашку Петри и инкубировали в термостате при 37 °С и 5% CO_2 в течение 5 минут. Затем образцы двукратно отмывали от несвязавшегося красителя раствором фосфатно-солевого буфера. Полученные образцы анализировали на флуоресцентном микроскопе с помощью фильтра с диапазоном возбуждения 360–370 нм и диапазоном эмиссии 420–470 нм. Изображения клеток получали с помощью камеры Axiocam 305 color (Zeiss, Германия), полученные изображения обрабатывали в программе Zen 2.3 BlueEdition (Zeiss, Германия). По полученным изображениям проводили подсчет клеток в поле зрения микроскопа.

Исследование заживления полнослойной кожной раны крысы породы Wistar

Эксперимент *in vivo* проводили в модели заживления полнослойной кожной раны у самцов крыс породы Wistar массой 200–300 г.

Все операции с животными осуществляли под ингаляционным эфирным наркозом, обеспечиваемым с помощью эксикатора, из расчета 50 мг/кг массы тела. При этом животные находились на спонтанном дыхании с частотой 75 ± 10 дыхательных циклов в минуту, что соответствует хирургической стадии наркоза.

Экспериментальных животных распределяли на 9 групп в зависимости от раневого покрытия. В группах №№ 2, 3, 4, 5 в качестве раневых покрытий использовали пленки на основе фиброина шелка, в группах №№ 6, 7, 8, 9 – микроволокнистые скаффолды на основе фиброина шелка. Подробное описание состава раневых покрытий указано в табл. 1. Количество животных в каждой группе было равным 5.

Моделирование полнослойной кожной раны проводили следующим образом. Крысе удаляли шерсть на спине в области лопаток с помощью лезвия и депиляционного крема, после чего кожу обрабатывали 0,05%

Таблица 1

Группы экспериментальных животных в эксперименте по заживлению кожного покрова

Номер группы	Конструкция, применяемая для заживления полнослойной раны кожи
1	– (отрицательный контроль)
2	Пленка на основе водного раствора фиброина шелка с концентрацией 20 мг/мл
3	Пленка на основе водного раствора фиброина шелка, содержащего 30% коллагена по массе, с общей концентрацией белка 20 мг/мл
4	Пленка на основе раствора фиброина шелка в муравьиной кислоте с концентрацией 20 мг/мл
5	Пленка на основе раствора фиброина шелка в муравьиной кислоте, содержащего 30% коллагена по массе, с общей концентрацией белка 20 мг/мл
6	Микроволокнистый скаффолд на основе раствора фиброина шелка в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-пропаноле-2, общая концентрация белка 50 мг/мл
7	Микроволокнистый скаффолд на основе раствора фиброина шелка в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-пропаноле-2, содержащего 30% желатина по массе, общая концентрация белка 50 мг/мл
8	Микроволокнистый скаффолд на основе раствора фиброина шелка в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-пропаноле-2, содержащего 30% спидроина 2E12 по массе, общая концентрация белка 50 мг/мл
9	Микроволокнистый скаффолд на основе раствора фиброина шелка в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-пропаноле-2, содержащего 30% спидроина 2E12-RGD по массе, общая концентрация белка 50 мг/мл

раствором хлоргексидина. Далее крысе наносили рану диаметром 15 ± 1 мм с помощью хирургических ножниц и скальпеля. При этом глубина повреждения соответствовала толщине кожного покрова крысы, включающего эпидермис, дерму и гиподерму. Рану обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина.

Перед операцией все раневые покрытия подвергали стерилизации. Пленки на основе фиброина шелка стерилизовали 70% спиртом в течение 12 часов, микроволокнистые скаффолды на основе фиброина шелка стерилизовали в течение 1 часа ультрафиолетом длиной волны 253,7 нм с помощью лампы PhilipsTUV 15W/G15 (PhilipsLightingB.V., Нидерланды). В экспериментальных группах №№ 2, 3 пленку размещали на поверхности раны и не пришивали, так как пленка хорошо адгезировала к поверхности раны и не требовала дополнительной фиксации. В экспериментальных группах №№ 4, 5 пленку пришивали к поверхности раны тремя швами с помощью хирургических полипропиленовых нитей 4-0, так как пленка требовала дополнительной фиксации на ране. В процессе операции следили за тем, чтобы пленка была влажной и при необходимости увлажняли ее 0,05%-ным раствором хлоргексидина для предотвращения образования микродефектов пленок. В экспериментальных группах №№ 6, 7, 8, 9 микроволокнистые скаффолды размещали на поверхности раны в сухом виде.

Затем рану с раневым покрытием вновь обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина, после чего накладывали стерильную марлевую повязку, которую снимали на третий день проведения эксперимента.

В течение эксперимента крысы находились изолированно друг от друга в одиночных клетках со свободным доступом к воде и пище.

Оценку заживления ран проводили на 0, 3, 7, 14, 21, 23, 28 и 40-й дни эксперимента. Качественную оценку заживления ран проводили визуально. Изображения получали с помощью камеры NikonD5100 18-105 VRkit и объектива Nikon модели AF-SDX 18-105 мм f/3,5-5,6 GEDVR. Для количественной оценки заживления кожной раны измеряли диаметр раны (d) и вычисляли процент уменьшения раны (A) в каждый из контрольных дней эксперимента по следующей формуле:

$$A = \frac{d_{(0)} - d_{(0,3,7,14,21,23,28,40)}}{d_{(0)}} \times 100\%,$$

где A – процент уменьшения раны; $d_{(0)}$ – начальный диаметр раны в 0 сутки эксперимента; $d_{(0,3,7,14,21,23,28,40)}$ – диаметр раны в контрольный день эксперимента.

По полученным значениям строили графики, отображающие изменение площади раны с течением времени.

Статистическая обработка результатов

Данные обрабатывали методом дисперсионного анализа. Статистическую значимость результатов оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости α принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Получение конструкций для исследований

В рамках данного исследования с помощью двух различных методов были получены две группы образцов. Группа 1 – пленки на основе фиброина шелка тутового шелкопряда *B. mori*, полученные методом полива (рис. 1, а, табл. 1 – группы 2–5). Группа 2 – микроволокнистые скаффолды на основе фиброина шелка тутового шелкопряда *B. mori*, полученные методом электроспиннинга (рис. 2, а, табл. 1 – группы 6–9). Данный метод является одним из перспективных методов тканевой инженерии, поскольку позволяет получать конструкции с заданной структурой. Подбор параметров электроспиннига позволяет изменять толщину волокон, пористость конструкции, распределение волокон, а также задавать их ориентацию. Рекомбинантные спидроины 2E12 и 2E12-RGD, включенные в состав скаффолдов, позволяют повысить биосовместимость без снижения механической прочности и эластичности, что является преимуществом при хирургических манипуляциях.

Анализ структуры полученных конструкций

Анализ структуры всех полученных конструкций проводился двумя методами: с помощью сканирующей электронной микроскопии и с помощью сканирующей зондовой нанотомографии. Метод сканирующей электронной микроскопии позволил выявить на поверхности пленок микро- и нанорельеф в виде шероховатостей (рис. 1, в). Для количественной оценки шероховатости поверхности полученных пленок использовали метод атомно-силовой микроскопии (рис. 1, б, табл. 2). Такие показатели могут быть обусловлены различиями в растворимости полимера, а также в процессах высыхания пленок, полученных с применением различных растворителей. Введение коллагена в состав пленок существенно не влияет на величину показателя средней шероховатости. По данным сканирующей зондовой нанотомографии внутренняя структура пленок была однородной и представляла собой плотно упакованные глобулы белка размерами от 10 до 30 нм, которые могут быть образованы в результате агрегации белка при высушивании растворов полимеров на поверхности полированного тефлона. В ходе анализа не было выявлено нано- и микропор в структуре пленок (рис. 1, г).

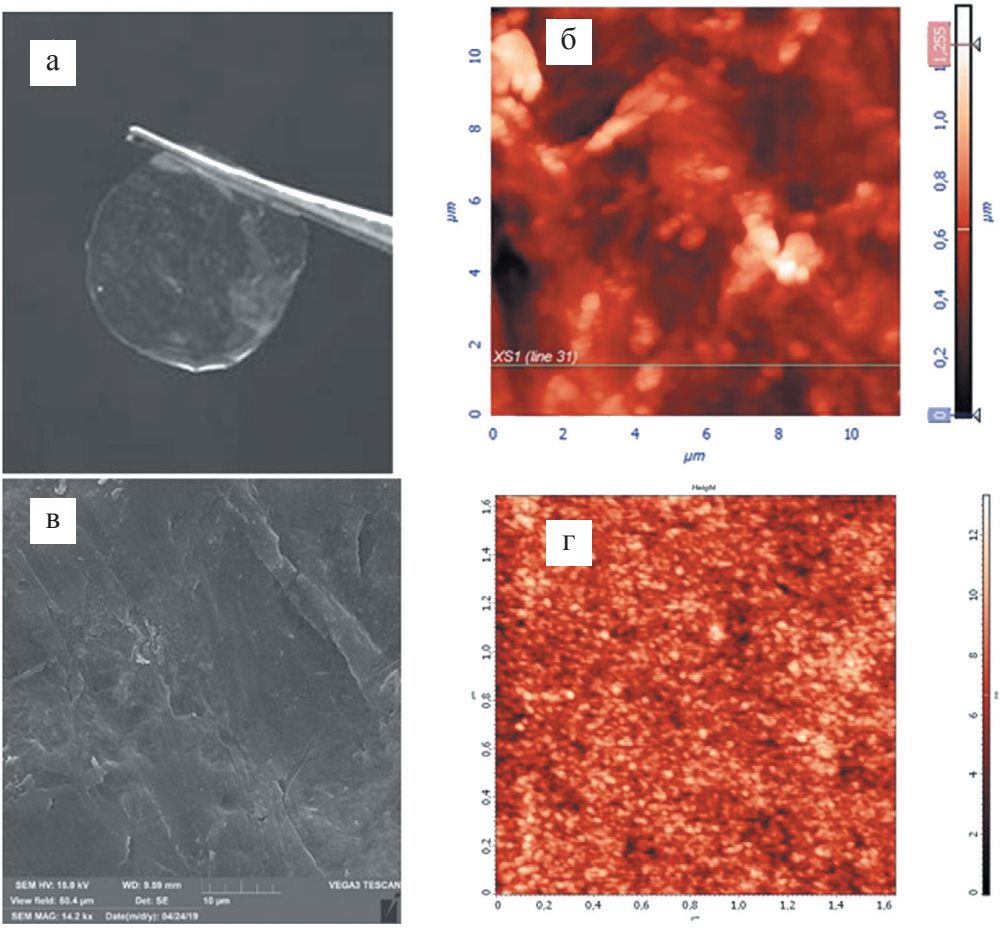


Рис. 1. **Результаты исследований структуры пленки из раствора фиброина шелка в муравьиной кислоте с добавлением раствора коллагена: а – внешний вид пленки; б – изображение поверхности пленки, полученное методом атомно-силовой микроскопии; в – изображение поверхности пленки, полученное методом сканирующей электронной микроскопии; г – изображение поверхности среза пленки, полученное методом сканирующей зондовой нанотомографии**

Методом сканирующей электронной микроскопии была подтверждены волокнистая структура скаффолдов и измерена толщина волокон в их составе, которая составляла 300–700 нм (рис. 2, б). Дальнейший анализ структуры с высоким разрешением был проведен методом сканирующей зондовой нанотомографии. Для количественного анализа характеристик полученных скаффолдов были построены трехмерные реконструкции

(рис. 2, г), по которым были получены уникальные данные об объемной пористости скаффолдов и отношении поверхности к объему, которые являются важными количественными параметрами для описания и сравнения структуры полученных скаффолдов (табл. 3). Полученные параметры для различных скаффолдов не имеют статистически значимых отличий,

Таблица 2

Данные о средних шероховатостях пленок различного состава. Указаны значения стандартного отклонения для 6 независимых измерений

Состав тестируемой пленки	Средняя шероховатость поверхности пленок, нм
Водный раствор фиброина	36,5 ± 10,6
Водный раствор фиброина, содержащий 30% коллагена по массе	47,8 ± 11,3
Раствор фиброина в муравьиной кислоте	81,9 ± 12,1
Раствор фиброина в муравьиной кислоте, содержащий 30% коллагена по массе	78,8 ± 13,4

Таблица 3

Значения объемной пористости скаффолда и отношения поверхности скаффолда к объему для микроволокнистых скаффолдов различного состава. Представлены значения стандартного отклонения для 6 независимых измерений

Состав скаффолда	Объемная пористость скаффолда, %	Отношение поверхности скаффолда к объему, мкм$^{-1}$
Раствор фиброина шелка в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропаноле-2, общая концентрация белка 50 мг/мл	81,3 ± 12,6	37,2 ± 9,7
Раствор фиброина шелка в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропаноле-2, содержащий 30% желатина по массе, общая концентрация белка 50 мг/мл	86,4 ± 10,5	33,8 ± 7,4
Раствор фиброина шелка в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропаноле-2, содержащий 30% спидроина 2E12 по массе, общая концентрация белка 50 мг/мл	86,2 ± 8,7	33,4 ± 7,9
Раствор фиброина шелка в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропаноле-2, содержащий 30% спидроина 2E12-RGD по массе, общая концентрация белка 50 мг/мл	89,3 ± 8,5	31,7 ± 8,2

что позволяет считать структуру полученных скаффолдов аналогичной и исключить ее влияние на возможные различия биологических свойств полученных микроволокнистых скаффолдов в системах *in vitro* и *in vivo*.

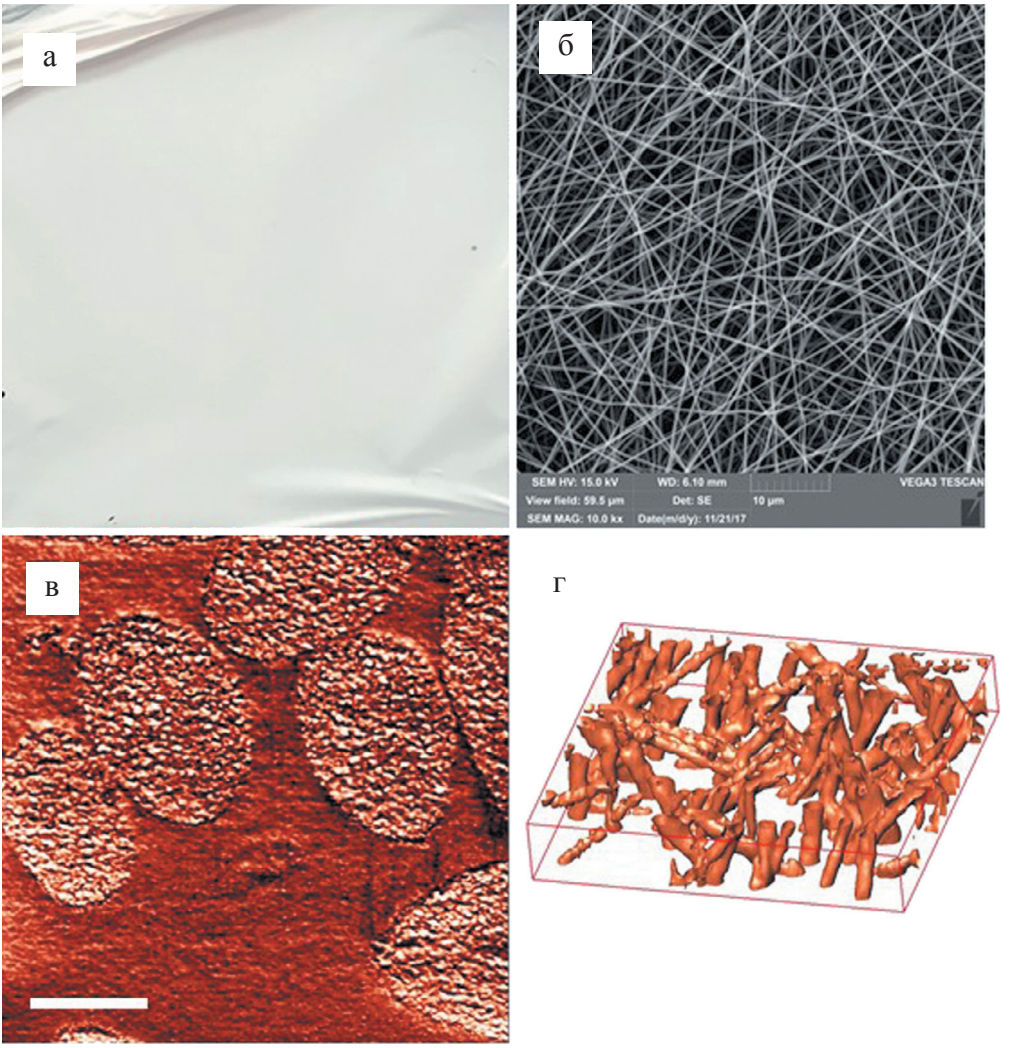


Рис. 2. **Результаты исследований структуры микроволокнистого скаффолда из фиброина шелка: а – внешний вид скаффолда; б – изображение поверхности скаффолда, полученное методом сканирующей электронной микроскопии; в – структура волокон в составе скаффолда, размерный отрезок – 500 нм; г – трехмерная реконструкция скаффолда, область сканирования – 13,7 × 12,7 × 2,25 мкм, количество срезов – 15, толщина среза – 150 нм**

Была проанализирована структура отдельных волокон (рис. 2, в). Проведенный анализ структуры отдельных волокон позволил визуализировать неоднородную внутреннюю структуру. Важно отметить, что внутренняя структура волокон оказалась сходной с внутренней структурой пленок – на срезе волокон были обнаружены белковые глобулы, размер которых был примерно равен размеру глобул в составе пленок на основе фиброина шелка. Как и в случае пленок это может объясняться агрегацией белка при испарении растворителя в процессе электроспиннинга.

Анализ биосовместимости полученных конструкций

Изучение адгезии и пролиферативной активности клеток на полученных конструкциях

Все виды пленок поддерживают адгезию и пролиферацию клеток обеих линий на уровне, сопоставимым с контролем. Введение коллагена в состав пленки не оказывает существенного влияния на адгезию и пролиферативную активность клеток (рис. 3). Это может объясняться тем, что молекулы фиброина экранируют RGD-последовательности, присутствующие в структуре коллагена, от рецепторов клеток.

В ходе анализа адгезии клеток линии Hep-G_2 на поверхности микроволокнистых скаффолдов не было выявлено влияния состава скаффолдов

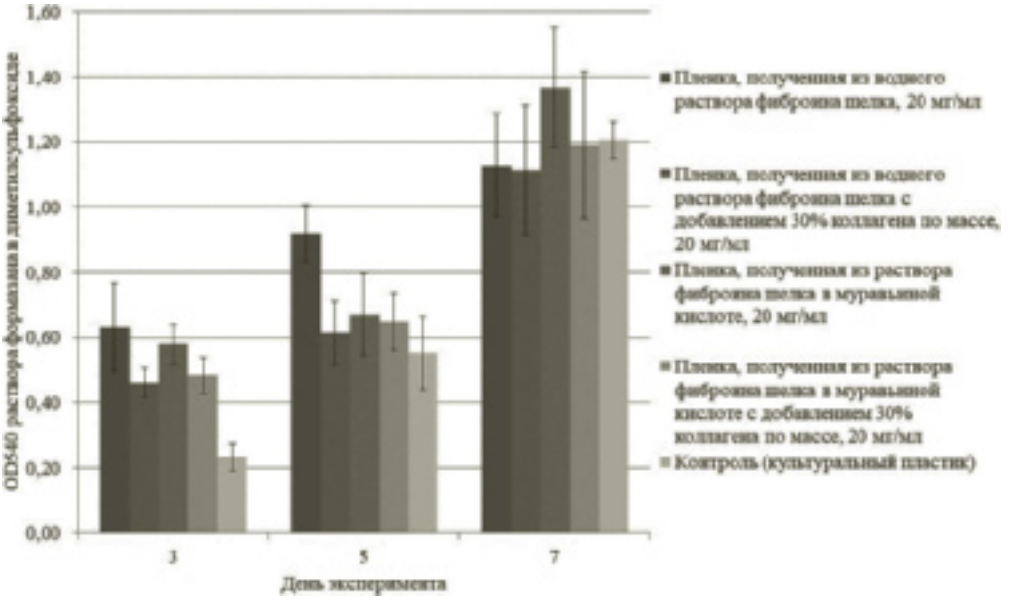


Рис. 3. **Пролиферативная активность фибробластов линии 3Т3 на пленках различного состава. Указаны значения стандартного отклонения для 5 независимых измерений**

на адгезию клеток, что, как и в случае пленок, может объясняться экранированием RGD-последовательностей в составе скаффолда от рецепторов клеток. Пролиферативная активность клеток линии Hep-G_2 на микроволокнистых скаффолдах всех рассматриваемых групп была достоверно выше, чем в контроле, что может объясняться волокнистой пористой структурой скаффолдов, которая позволяет создать оптимальные условия для пролиферации и миграции клеток в более глубокие слои скаффолда (рис. 4). При этом на 3-й день эксперимента пролиферативная активность клеток на микроволокнистых скаффолдах с добавлением рекомбинантного спидроина, модифицированного RGD-последовательностью, была выше, чем на скаффолдах, не содержащих спидроин, что в данном случае можно объяснить деградацией фиброина в составе скаффолда и освобождением RGD-последовательности, которая запускает адгезию клеток, а значит, влияет на пролиферативную активность клеток в составе скаффолда. Эта гипотеза подтверждается тем, что окрашивание ядер клеток выявило отдельные области адгезии клеток в составе микроволокнистых скаффолдов. На скаффолдах, не содержащих спидроин в составе, такой

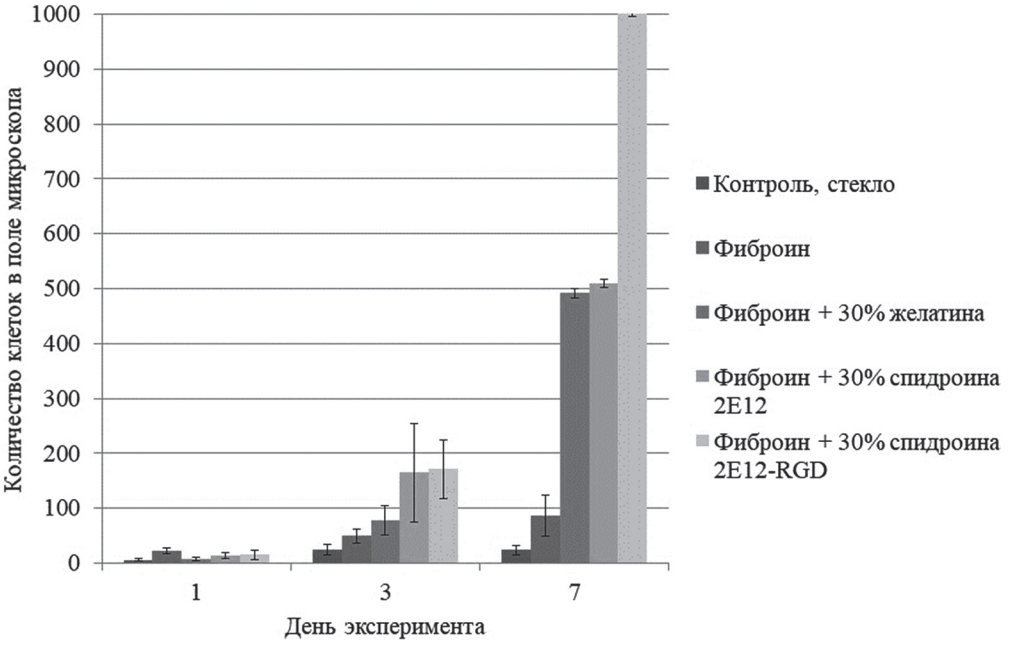


Рис. 4. **Адгезия (1-й день) и пролиферативная активность (3-й, 7-й день) клеток линии Hep-G_2 на микроволокнистых скаффолдах различного состава. Указаны значения стандартного отклонения для 10 независимых измерений**

эффект не был отмечен, и клетки распределялись по поверхности скаффолда равномерно.

На 7-й день эксперимента эффект увеличения пролиферативной активности проявился на других микроволокнистых скаффолдах, содержащих композитные добавки. Наибольшая пролиферативная активность клеток была зарегистрирована на скаффолдах с добавлением рекомбинантного спидроина, модифицированного RGD-последовательностью, – клетки в составе данных скаффолдов сформировали плотный монослой.

Исследование заживления полнослойной кожной раны крыс породы Wistar с помощью полученных конструкций

Изученные свойства пленок и микроволокнистых скаффолдов позволяют рассматривать их как перспективные конструкции для регенеративной медицины, которые могут использоваться в качестве раневых покрытий. В качестве системы для оценки регенеративного потенциала конструкций была выбрана модель заживления кожной раны крысы. В эксперименте использовались самцы крыс породы Wistar массой 200–300 г. Экспериментальным животным наносили рану диаметром 15 ± 1 мм в области лопаток с помощью хирургических ножниц. Животным в контрольной группе рану закрывали стерильной повязкой.

Различия в свойствах конструкций определяют ход процесса имплантации. Пленки, изготовленные из водных растворов, являются гигроскопичными и легко фиксируются на поверхности раны без наложения швов, способны удерживать в себе влагу и в процессе имплантации не требуют постоянного увлажнения. Эти свойства значительно облегчают и ускоряют процесс имплантации пленки, а возможность не пришивать пленку к поверхности раны позволяет сделать процедуру менее болезненной и не наносить дополнительные повреждения в процессе операции. Напротив, пленки, изготовленные из растворов полимеров в муравьиной кислоте, не фиксируются на поверхности раны, а также в ходе их имплантации возникают трудности, связанные с высыханием пленки, образованием трещин, изгибов, нарушением целостности.

Микроволокнистые скаффолды за счет своей пористости обладают высокой проницаемостью и гигроскопичностью, что значительно облегчает ход имплантации и позволяет не пришивать скаффолд к поверхности раны. Данные скаффолды позиционировались на рану в сухом виде, поэтому в ходе имплантации не требовалось поддерживать уровень влажности скаффолда, что значительно сокращало время операции. Благодаря этим свойствам в области повреждения можно позиционировать сразу несколько скаффолдов, чтобы создавать многослойную конструкцию. Также в ходе имплантации было отмечено гемостатическое действие микроволокнистых скаффолдов, в составе которых присутствует желатин.

В контрольные дни эксперимента получали изображения ран, представленные на рис. 5 (изображения на 40-й день эксперимента не приведены, так как не являются показательными, – к этому времени произошло зарастание раны во всех группах, за исключением контрольной группы).

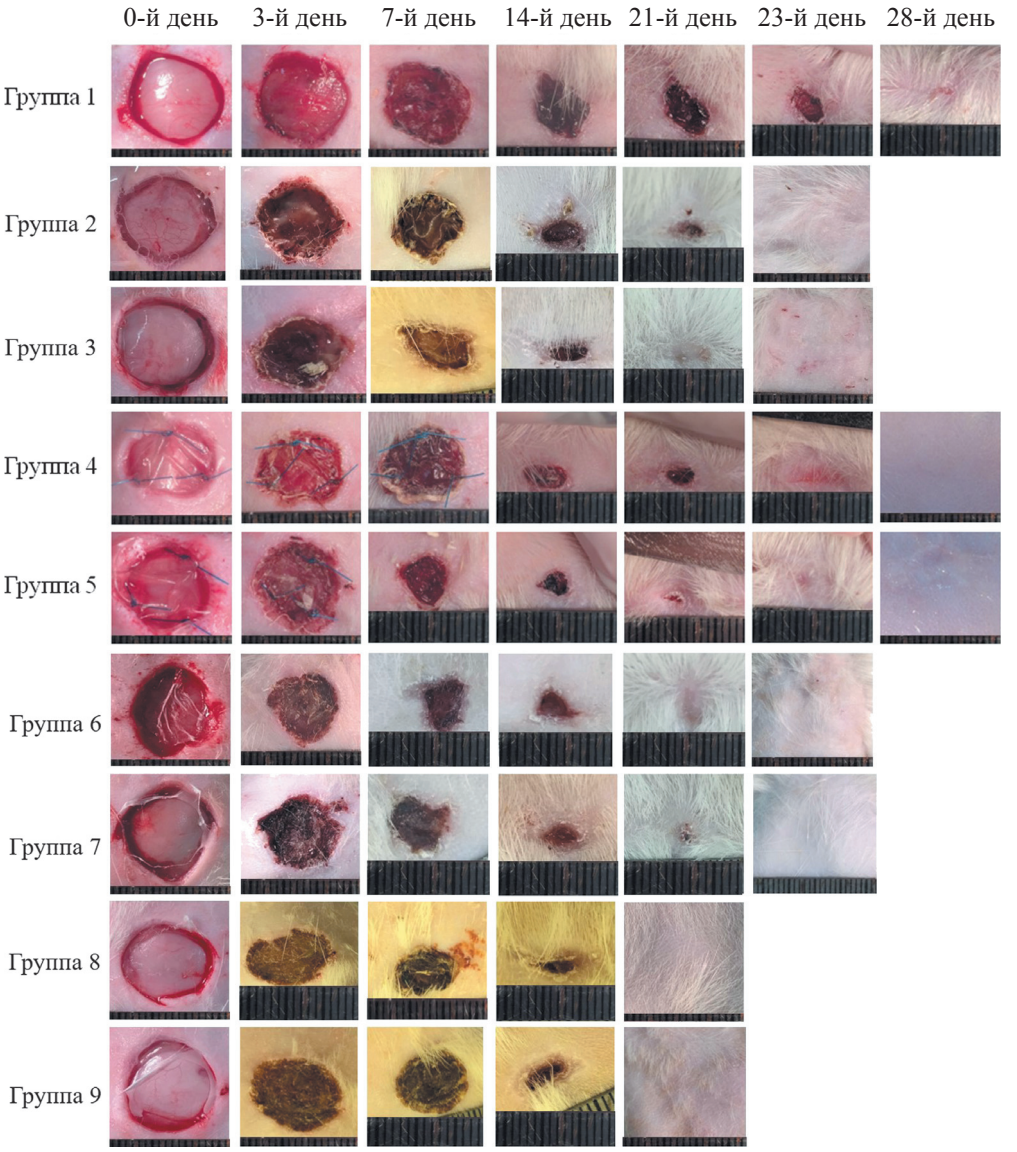


Рис. 5. **Изображения ран, полученные в течение эксперимента по заживлению полнослойной кожной раны крыс породы Wistar на 0, 3, 7, 14, 21, 23 и 28-й дни эксперимента**

По результатам эксперимента было показано, что пленки, полученные из водных растворов полимеров, ускоряют заживление полнослойной кожной раны в среднем на 17 суток по сравнению с контролем и на 5 суток по сравнению с пленками, полученными из растворов полимеров в муравьиной кислоте. Между пленками и микроволокнисты мискаффолдами аналогичного состава не было выявлено статистически значимых отличий в скорости заживления полнослойной раны кожи. Среди микроволокнистых скаффолдов наибольшая скорость заживления полнослойной раны кожи наблюдалась в группах крыс, которым были имплантированы скаффолды, содержащие в составе рекомбинантные спидроины. Эти скаффолды ускоряли заживление кожного покрова на 19 суток по сравнению с контролем и 3 суток – с другими микроволокнистыми скаффолдами.

Качественную оценку заживления проводили с помощью гистологических исследований. Забор образцов проводили в день полного зарастания раны. Полученные окрашенные срезы кожи крыс анализировали с помощью светового микроскопа (рис. 6). Морфология срезов образцов кожи животных из экспериментальных групп не отличается от морфологии срезов нативной неповрежденной кожи крысы. На всех полученных срезах было выявлено наличие трех слоев кожи: эпидермис, дерма и гиподерма. Присутствие этих слоев свидетельствует об успешном заживлении раны. Очагов воспаления на полученных срезах выявлено не было, что также является важным показателем, характеризующим успешное заживление кожного покрова.

Таким образом, можно говорить о возможном перспективном применении полученных конструкций для различных задач тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Выводы

1. Методом полива на поверхности полированного тефлона получены 4 вида образцов 2D-биодеградируемых скаффолдов в виде пленок на основе фиброина шелка с общей концентрацией белка 20 мг/мл: из водного раствора фиброина шелка; из водного раствора фиброина шелка, содержащие 30% коллагена по массе; из раствора фиброина шелка в муравьиной кислоте; из раствора фиброина шелка в муравьиной кислоте, содержащие 30% коллагена по массе.
2. Методом электроспиннинга получены 4 вида пористых микроволокнистых 3D-скаффолдов на основе растворов полимеров в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-пропаноле-2 с общей концентрацией белка 50 мг/мл: микроволокнистые скаффолды из фиброина шелка, микроволокнистые скаффолды из фиброина шелка, содержащие 30% желатина по массе, микроволокнистые скаффолды из фиброина

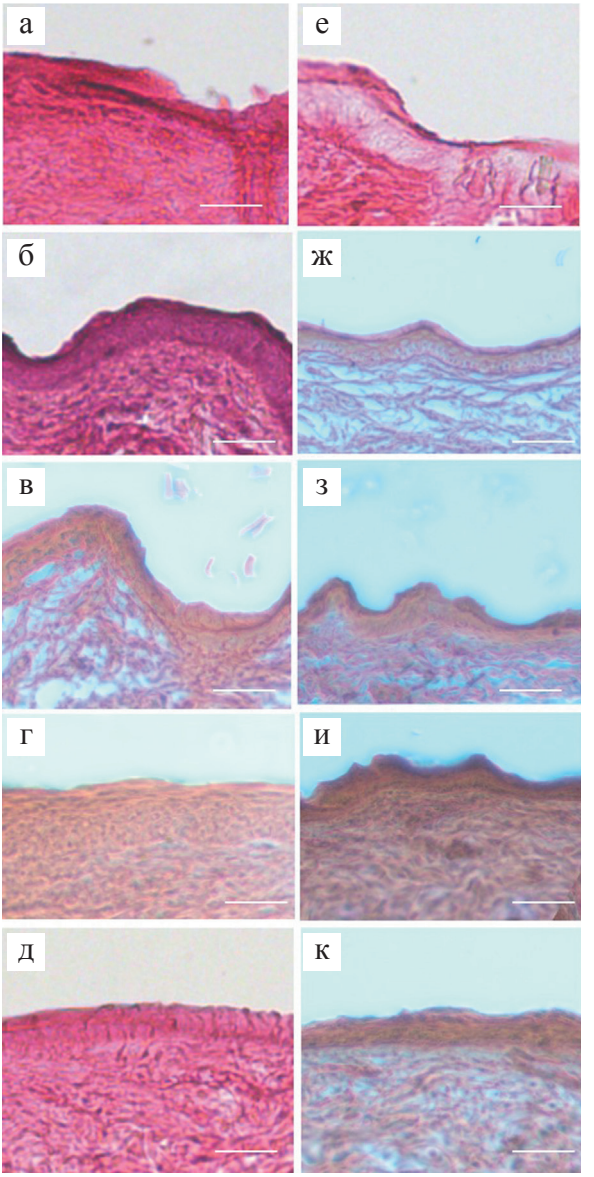


Рис. 6. **Изображения гистологических срезов кожи крыс в зоне полного заживления раны (А = 100%), окрашенных гематоксилин-эозином, ×100, масштаб – 100 мкм: а – нативная кожа крысы (норма); б – группа 1 на 40-й день эксперимента; в – группа 2 на 23-й день эксперимента; г – группа 3 на 23-й день эксперимента; д – группа 4 на 28-й день эксперимента; е – группа 5 на 28-й день эксперимента; ж – группа 6 на 23-й день эксперимента; з – группа 7 на 23-й день эксперимента; и – группа 8 на 21-й день эксперимента; к – группа 9 на 21-й день эксперимента**

шелка, содержащие 30% рекомбинантного спидроина 2E12 по массе, микроволокнистые скаффолды из фиброина шелка, содержащие 30% рекомбинантного спидроина 2E12-RGD по массе.

3. Внутренняя структура всех 2D-скаффолдов представляет собой плотно упакованные глобулы размерами от 10 до 30 нм, не имеет микро- и нанопор. По данным атомно-силовой микроскопии поверхность 2D-скаффолдов характеризуются рельефом в виде наношероховатостей в диапазоне 30–90 нм. Отличий во внутренней структуре 2D-скаффолдов различного состава не было выявлено.
4. Микроволокнистые 3D-скаффолды состоят из волокон со средним диаметром 300–700 нм, которые неупорядоченно распределены в объеме скаффолдов. Средняя объемная пористость скаффолдов составляет 85,7%, среднее отношение поверхности к объему 34,2 мкм$^{-1}$. Волокно имеет неоднородную внутреннюю структуру, представленную плотно упакованными глобулами размером от 10 до 30 нм. Отличий во внутренней структуре микроволокнистых 3D-скаффолдов различного состава не было выявлено.
5. Показатели механической прочности на разрыв 2D-скаффолдов на основе фиброина шелка лежат в диапазоне от 1,44 до 4,29 МПа, эластичности – в диапазоне от 30 до 89%, что обеспечивает пригодность полученных 2D-скаффолдов для хирургических манипуляций.
6. Образцы 2D- и 3D-биодеградируемых скаффолдов не проявляют цитотоксического эффекта и поддерживают адгезию и пролиферацию клеток линий 3T3 и Hep-G_2. За 105 дней эксперимента 2D-скаффолды на основе фиброина шелка потеряли в среднем 35% массы в окисляющей среде.
7. В экспериментальной модельной системе полнослойной раны кожи 2D- и 3D-биодеградируемые скаффолды ускоряют заживление кожного покрова в среднем на 18 дней (в 2,2 раза) по сравнению с контролем, что свидетельствует о высоком регенеративном потенциале.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ефимов А.Е. Исследование микро- и наноструктуры биосовместимых матриксов из регенерированного фиброина *Bombyx mori* методом сканирующей зондовой нанотомографии / А.Е. Ефимов, М.М. Мойсенович, А.Г. Кузнецов, **Л.А. Сафонова**, М.М. Боброва, И.И. Агапов // Российские нанотехнологии. – 2014. – Т. 9. – № 9–10. – С. 59–63.
2. **Сафонова Л.А.,** Архипова А.Ю. Биодеградируемые композитные пленки на основе регенерированного шелка для тканевой инженерии // XXI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2014», тезисы докладов. Москва, 7–11 апреля 2014. С. 40–41.

3. **Сафонова Л.А.** Биологические свойства пленок из регенерированного фиброина шелка / **Л.А. Сафонова**, М.М. Боброва, О.И. Агапова, М.С. Котлярова, А.Ю. Архипова, М.М. Мойсенович, И.И. Агапов // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7. – № 3. – С. 6–13.
4. Агапова О.И., Боброва М.М., **Сафонова Л.А.** Влияние нано- и микроструктуры пористых матриксов из фиброина шелка и рекомбинантного спидроина 1 на их биологические свойства // XXII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2015», тезисы докладов. Москва, 13–17 апреля 2015. С. 29–30.
5. Соколова А.И. Зависимость биологических свойств скаффолдов из фиброина шелка и желатина от состава и технологии изготовления / А.И. Соколова, М.М. Боброва, **Л.А. Сафонова**, О.И. Агапова, М.М. Мойсенович, И.И. Агапов // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8. – № 3. – С. 6–15.
6. **Сафонова Л.А.** Пленки на основе фиброина шелка для заживления полнослойной раны кожи у крыс / **Л.А. Сафонова**, М.М. Боброва, О.И. Агапова, А.Ю. Архипова, А.В. Гончаренко, И.И. Агапов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – № 3. – С. 80–83.
7. Ефимов А.Е. Наноструктурные особенности контактов фибробластов и двухмасштабного биосовместимого полиуретанового матрикса / А.Е. Ефимов, О.И. Агапова, **Л.А. Сафонова**, М.М. Боброва, В.А. Парфенов, Е.В. Кудан, Ф.Д.А.С. Перейра, Е.А. Буланова, В.А. Миронов, И.И. Агапов // Российские нанотехнологии. – 2016. – Т. 11. – № 11–12. – С. 116–119.
8. **Сафонова Л.А.,** Боброва М.М., Агапова О.И. Методика сканирующей зондовой нанотомографии для изучения структуры пористых матриксов из фиброина шелка и рекомбинантного спидроина 1 // XXVII Зимняя молодежная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии»: сборник тезисов. Москва, 8–11 февраля 2016. С. 187.
9. Соколова А.И., Боброва М.М., **Сафонова Л.А.** Метод электроспиннинга для изготовления покрытий из фиброина шелка и желатина // XXIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2016», тезисы докладов. Москва, 11–15 апреля 2016. С. 69.
10. Efimov A.E. Cryo scanning probe nanotomography study of the structure of alginate microcarriers / A.E. Efimov, O.I. Agapova, **L.A. Safonova**, M.M. Bobrova, A.D. Volkov, L. Khamkhash, I.I. Agapov // RSCAdvances. – 2017. – V. 7. – P. 8808–8815.
11. Ефимов А.Е. Трехмерный анализ микро- и наноструктуры биоматериалов и клеток методом сканирующей зондовой крионанотомографии / А.Е. Ефимов, О.И. Агапова, **Л.А. Сафонова**, М.М. Боброва, И.И. Агапов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С.78–87.
12. **Safonova L**., Bobrova M., Agapova O., Efimov A., Agapov I. Silk fibroin/collagen films for rat skin wound regeneration. Abstracts from the 44th ESAO and 7th IFAO Congress. Vienna, Austria, 6–9 September 2017. P. 467.
13. Ефимов А.Е., Агапова О.И., **Сафонова Л.А.,** Боброва М.М., Агапов И.И. Трехмерный анализ микро- и наноструктуры биоматериалов, клеток и тка-

ней методом сканирующей зондовой нанотомографии. Третий российский национальный конгресс с международным участием «Трансплантация и донорство органов». Москва, 2–4 октября 2017 г. Вестник трансплантологии и искусственных органов. № 19 (3): С. 6–230.

14. Moisenovich M.M. Effect of Silk Fibroin on Neuroregeneration After Traumatic Brain Injury / M.M. Moisenovich, E.Y. Plotnikov, A.M. Moysenovich, D.N. Silachev, T.I. Danilina, E.S. Savchenko, M.M. Bobrova, **L.A. Safonova**, V.V. Tatarskiy, M.S. Kotliarova, I.I. Agapov, D.B. Zorov // Neurochemical Research. – 2018. – V. 38 (9). – P. 1–12.
15. **Safonova L.,** Bobrova M., Efimov A., Agapova O., Agapov I. The Comparative Analysis OfElectrospun And Casting Silk Fibroin Scaffold Properties. Abstracts from the 45th ESAO Congress. Madrid, Spain, 12–15 September 2018. The International Journal of Artificial Organs, V. 41 (9): P. 486–631.
16. **Сафонова Л.А**., Боброва М.М., Ефимов А.Е., Агапова О.И., Агапов И.И. Сравнительный анализ структуры и свойств пленок и скаффолдов на основе фиброина шелка, полученных методами полива и электроспиннинга. IX Всероссийский съезд трансплантологов. Москва, Россия, 17–19 сентября 2018. С. 145.
17. Efimov A.E. 3D scanning probe nanotomography of tissue spheroid fibroblasts interacting with electrospun polyurethane scaffold/ A.E. Efimov, O.I. Agapova, **L.A. Safonova**, M.M. Bobrova, V.A. Parfenov, E.V. Koudan, F.D.A.S. Pereira, E.A. Bulanova, V.A. Mironov, I.I. Agapov // Express Polymer Letters. – 2019. – V. 13 (3). – P. 632–641.

Патенты

1. Пат. 2606843 РФ МПК A61K 9/14 (2006.01), A61K35/12 (2015.01), A61K35/407 (2015.01), A61K47/36 (2006.01), A61K47/48 (2006.01) Способ получения модифицированных альгинатных микросфер / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., Боброва М.М., **Сафонова Л.А.**; заявитель и патентообладатель: ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, ООО «СНОТРА». – № 2015145455; заявл. 22.10.2015; опубл. 10.01.2017. бюл. № 1. – с. 14.
2. Пат. 2653428 РФ МПК C12M3/00 (2006.01) Способ получения биодеградируемых скаффолдов на основе тканей из натурального шелка / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., Боброва М.М., **Сафонова Л.А.**; заявитель и патентообладатель: ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ. – № 2017108939; заявл. 17.03.2017; опубл. 08.05.2018. бюл. № 13. – с. 10.
3. Пат. 2680726 РФ МПК G01Q 60/00 (2010.01), B82Y 35/00 (2011.01) Способ исследования трехмерных структур посредством сканирующей оптической зондовой нанотомографии/ Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., Боброва М.М., **Сафонова Л.А.**; заявитель и патентообладатель: ФГБУ «НМИЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, ООО

«СНОТРА». – № 2017138865; заявл. 08.11.2017; опубл. 26.02.2019. бюл. № 6. – с. 17.

4. Пат. 2683557 РФ МПК C12M 3/00 (2006.01), A61F 2/02 (2006.01) Способ получения биодеградируемых скаффолдов из фиброина шелка с улучшенными биологическими свойствами / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., Боброва М.М., **Сафонова Л.А.**; заявитель и патентообладатель: ФГБУ «НМИЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ. – № 20171400585; заявл. 22.11.2017; опубл. 28.03.2019. бюл. № 10. – с. 7.
5. Пат. 2684769 РФМПК C12M 3/00 (2006.01), A61F 2/02 (2006.01) Композиция для изготовления биодеградируемых скаффолдов и способ ее получения / Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., Боброва М.М., **Сафонова Л.А.**; заявитель и патентообладатель: ФГБУ «НМИЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ. – № 20171400583; заявл. 22.11.2017; опубл. 12.04.2019. бюл. № 11. – с. 9.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГАЛЕКТИНА-3 ПРИ ОСТРОМ ОТТОРЖЕНИИ И ФИБРОЗЕ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Улыбышева А.А., Шевченко О.П.

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

Эффективность трансплантации сердца (ТС) как радикального метода лечения пациентов в терминальной стадии застойной сердечной недостаточности доказана большим количеством исследований [Lund L.H., 2014; Готье С.В., 2015; Yusen R.D., 2015].

Несмотря на совершенствование иммуносупрессивной и адъювантной медикаментозной терапии и достигнутый за последние годы значительный прогресс в выживаемости пациентов с трансплантированным сердцем, в отдаленном периоде у реципиентов может развиваться субклиническая сердечная недостаточность (СН), возникающая вследствие совокупности различных патологических механизмов [Готье С.В., 2014]. Одним из ключевых компонентов патогенеза СН является фиброз трансплантата, который формируется вследствие накопления в миокарде фрагментов фибриллярного белка – коллагена I и III типов [Milting H., 2008; Dang Z., 2012; Lok S.I., 2015]. Развитию СН у реципиентов и формированию фибротических изменений в трансплантированном сердце способствуют острое отторжение сердечного трансплантата, артериальная гипертензия, васкулопатия трансплантата, метаболический синдром, сахарный диабет, нарушение функции почек и др. [Hullin R., 2014].

Объективным методом верификации патологии миокарда трансплантированного сердца является эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), выполнение которой сопряжено со всеми ограничениями и рисками инвазивных вмешательств. Разработка малоинвазивных методов выявления осложнений в посттрансплантационном периоде является приоритетной задачей. Одним из путей решения является поиск новых биомаркеров, с одной стороны, участвующих в индуцировании фибротических процес-

сов, с другой – являющихся индикаторами риска нежелательных событий, связанных с их развитием.

Факторами, участвующими в регуляции фиброгенеза, являются С-концевой пропептид проколлагена типа I (PICP), С-концевой телопептид коллагена типа I (CITP), матриксная металлопротеиназа (MMP-1) и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (TIMP-1) [ДрапкинаО.М., 2013; Lok S.I., 2015]. Среди известных биомаркеров, концентрация которых в плазме крови пациентов связана с развитием фиброза, – трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1), N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [Patel J.K., 2013; Franekova J., 2015; Mueller T., 2016].

Галектин-3 является недавно описанным биомаркером сердечной недостаточности и риска развития фиброза миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Gandhi P.U., 2015; Desmendt V., 2016; French B., 2016], однако роль галектина-3 у реципиентов сердца при развитии посттрансплантационных осложнений не изучена.

Цель исследования

Определить связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов с острым отторжением и развитием фиброза миокарда трансплантата и оценить его диагностическую значимость при трансплантации сердца.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать содержание галектина-3 у пациентов с застойной сердечной недостаточностью – потенциальных реципиентов сердца; определить связь концентрации галектина-3 с возрастом, полом и этиологией сердечной недостаточности.
2. Провести анализ динамики уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.
3. Оценить корреляции уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца с концентрацией биомаркеров, потенциально значимых при развитии посттрансплантационных осложнений.
4. Определить связь величины уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов с количеством перенесенных кризов острого отторжения трансплантата, верифицированного по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования эндомиокардиальных биоптатов.
5. Провести сравнительный анализ частоты выявления при эндомиокардиальной биопсии фиброза миокарда трансплантата, в том числе

у реципиентов, перенесших и не перенесших кризы острого отторжения трансплантированного сердца.

6. Провести сравнительный анализ концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов с наличием гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата и без таковых; сравнить содержание галектина-3 у реципиентов сердца с диффузным, очаговым, диффузно-очаговым фиброзом.
7. Определить диагностически значимые пороговые концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации в отношении фиброза миокарда трансплантата и провести анализ диагностического значения галектина-3 при фиброзе миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения.

Научная новизна

Новыми являются данные о содержании и динамике концентрации галектина-3 у реципиентов до и в различные сроки после трансплантации сердца; о связи уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов с количеством перенесенных кризов острого отторжения трансплантата, верифицированных по данным эндомиокардиальной биопсии.

Впервые выявлена связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов с наличием и характером фибротических изменений миокарда трансплантата.

Впервые доказана диагностическая значимость галектина-3 при фиброзе миокарда в отдаленные сроки после трансплантации и разработан оригинальный способ неинвазивной диагностики фиброза миокарда у реципиентов, перенесших острое отторжение трансплантата.

Теоретическая и практическая значимость

Выявленная связь содержания галектина-3 в плазме крови реципиентов с наличием верифицированных гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата может указывать на роль галектина-3 в патогенезе развития посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца.

Установленный факт влияния гуморального отторжения в большей степени, нежели острого клеточного, на развитие фиброза миокарда может иметь значение для понимания роли иммунных механизмов в развитии фибротических изменений в трансплантированном сердце.

Важной для практического использования является рассчитанная величина диагностически значимой пороговой концентрации галектина-3 в отдаленные сроки после трансплантации в отношении фиброза миокарда трансплантированного сердца.

Разработанный неинвазивный способ диагностики фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения, может иметь практическое значение при наблюдении (скрининге) реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации.

Методология и методы исследования

В исследовании представлен анализ концентрации галектина-3 в плазме крови у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и у реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации. Охарактеризована связь уровня галектина-3 с количеством перенесенных кризов острого отторжения трансплантата; наличием и характером фибротических изменений в миокарде трансплантата, выявленных на основании гистологических и иммуногистохимических исследований образцов эндомиокардиальных биоптатов. Для определения уровней биомаркеров (галектина-3, VEGF-D, VEGF-A, PlGF, PDGF-BB, MCP-1, sCD40L) был использован иммуноферментный анализ в различных модификациях (в том числе мультиплексная технология). Для обобщения результатов настоящего исследования применялись методы параметрической и непараметрической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с терминальной сердечной недостаточностью и у реципиентов в ранние сроки после трансплантации сердца уровень галектина-3 в плазме крови выше, чем у здоровых лиц.
2. В отдаленные сроки после трансплантации уровень галектина-3 выше у реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата, верифицированным по результатам ЭМБ; концентрация галектина-3 у реципиентов без признаков фиброза миокарда трансплантата не отличается от таковой у здоровых лиц.
3. Уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации коррелирует с числом ранее перенесенных кризов острого отторжения трансплантированного сердца.
4. Острое отторжение трансплантированного сердца является фактором, способствующим развитию фиброза миокарда трансплантата; величина концентрации галектина-3 обладает диагностической значимостью и может служить неинвазивным биомаркером фиброза миокарда в отдаленные сроки после трансплантации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (343 образца плазмы крови, полученные от 124 пациентов, обследованных до и после трансплантации сердца; гистологический и иммуногистохимический анализ 583 образцов биопсийного материала) с использованием современных и стандартизированных методов анализа.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России (2015–2017 и 2018–2020 гг.) на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» и «Разработка подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца путем создания персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов».

Апробация работы состоялась 18.07.2019 года на совместной конференции научных и клинических подразделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова), кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»), кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на VIII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2016 г.), Третьем Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2017 г.), 18 Международном конгрессе Европейского общества трансплантологов (ESOT, Барселона, Испания, 2017 г.), IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018 г.), Четвертом Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2019 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в кардиологическом отделении НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», в лечебно-диагностическом процессе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 124 пациента с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) в возрасте от 16 до 71 (в среднем 48 ± 12) года, из них 106 (85%) – мужчины и 18 (15%) – женщины, которым в период с 2013-го по 2016 год в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова была выполнена трансплантация сердца. У 67 реципиентов (51 мужчина и 16 женщин, от 16 до 71; 41 ± 12 лет) причиной развития сердечной недостаточности была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 57 (55 мужчин и 2 женщины, от 37 до 70; 57 ± 8 лет) – ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Все пациенты, имеющие показания к ТС, 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, вирусологическое и бактериологическое исследования, динамику изменений общих и биохимических показателей крови с определением концентрации такролимуса, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографическое исследование, биопсии миокарда, ежегодное коронароангиографическое исследование.

Верификацию острого отторжения и фиброза миокарда трансплантата производили на основании исследования образцов эндомиокардиальных биоптатов. ЭМБ пациентам проводились в раннем послеоперационном и отдаленном периодах после выписки пациента из стационара, согласно протоколу ведения реципиентов сердца или по показаниям в соответствии с рекомендациями Российского трансплантологического общества.

Степень острого клеточного отторжения (ОКО) трансплантата оценивалась согласно рекомендованной классификации, принятой Международным обществом трансплантации сердца и легких (ISHLT) – ISHLT-2004 и используемой ранее ISHLT-1990. Степень гуморального

отторжения (AMR) трансплантата оценивалась согласно рекомендованной классификации ISHLT-2005.

При гистологическом исследовании ЭМБ с помощью качественного метода визуализации проводилась оценка наличия, выраженности и характера фиброза: диффузный фиброз развивался в интерстициальном или периваскулярном пространстве и не сопровождался существенной потерей функционирующих клеток; при очаговом фиброзе происходило замещение погибших кардиомиоцитов с формированием соединительной ткани; диффузно-очаговый фиброз – смешанная, наиболее тяжелая форма.

Концентрацию галектина-3 измеряли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия).

Анализ чувствительности и специфичности, подбор оптимального порога отсечения и выбор теста с наилучшей диагностической силой проводили при помощи ROC-анализа. Кроме ROC-анализа для оценки диагностической значимости галектина-3 использовали показатель относительного риска.

Анализ полученных данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США). Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение (M ± SD), верхние и нижние границы 95%-ого доверительного интервала (95% ДИ) для параметрических и как медиана и интерквартильный размах для непараметрических переменных. Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики: при сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Вилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни или Краскал–Уоллиса. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ уровня галектина-3 в плазме крови пациентов с застойной сердечной недостаточностью и реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации

Исследование уровня галектина-3 проводили в 80 образцах плазмы крови, взятой у пациентов с сердечной недостаточностью III и IV функ-

ционального класса по классификации NYHA, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца (основная группа) и 10 образцах плазмы крови здоровых лиц (не отличающиеся по полу и возрасту от основной группы). Среди пациентов с терминальной СН было 68 (85%) мужчин (50 ± 12 лет) и 12 (25%) женщин (37 ± 9 лет). Среди обследованных пациентов причиной развития тяжелой сердечной недостаточности, послужившей показанием к трансплантации сердца, у 44 была дилатационная кардиомиопатия, у 36 – ишемическая болезнь сердца.

Медиана уровня галектина-3 в плазме крови пациентов с терминальной стадией СН составила 15,92 [11,80; 23,65] нг/мл и была выше, чем у здоровых лиц 11,08 [7,71; 14,47] нг/мл, p = 0,00. Распределение концентраций галектина-3 носило непараметрический характер, поэтому данные здесь и далее представлены в виде медианы концентраций [интерквартильного размаха] с указанием достоверности различий.

Уровень галектина-3 у мужчин не отличался от такового у женщин, а также не зависел от возраста пациента; не выявлено различий в концентрации галектина-3 у пациентов с ДКМП и ИБС.

Периоды наблюдения после трансплантации: от 10 до 51 (30 ± 14) суток – обозначен в тексте как ранний посттрансплантационный период или «спустя месяц»; от 127 до 398 (334 ± 69) суток – «спустя год» и от 400 до 1664 (963 ± 273) суток – «спустя 1–5 лет».

Результаты анализа концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца в различные сроки после трансплантации представлены в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация галектина-3 в плазме крови реципиентов в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца

Срок после ТС (n – число реципиентов)	Концентрация, нг/мл	
	Медиана	Интерквартильный размах
Спустя месяц (n = 46)	29,21	21,97; 37,44
Спустя год (n = 107)	18,71	13,14; 25,41
Спустя 1–5 лет (n = 110)	19,12	14,09; 26,03

В первый месяц после трансплантации уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов составил 29,21 [21,97; 37,44] нг/мл и оказался достоверно выше, чем у пациентов до трансплантации 15,92 [11,80; 23,65] нг/мл, p = 0,00, что может быть обусловлено влиянием комплекса факторов раннего посттрансплантационного периода. Однако в отдаленные сроки уровень галектина-3 не отличается от такового, определяемого до трансплантации (p = 0,25).

При анализе связи величины концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца с уровнями биомаркеров, потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений, таких как факторы роста эндотелия сосудов (VEGF-D и VEGF-A), плацентарный фактор роста (PlGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF-BB), хемоаттрактантный белок макрофагов (MCP-1), растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L) и стимулирующий фактор роста-2 (ST2), выявлена положительная корреляционная связь с PlGF (r_s = 0,293, p = 0,04) и отрицательная корреляционная связь с VEGF-D (r_s = –0,511, p = 0,00) и MCP-1 (r_s = –0,285, p = 0,05) спустя год после трансплантации.

Спустя год после трансплантации сердца у 75 из 107 включенных в исследование пациентов были верифицированы кризы острого отторжения трансплантата: 57 пациентов перенесли 1–2 криза (острое клеточное, n = 54, и гуморальное, n = 3) и 18 пациентов перенесли 3 и более криза отторжения (острое клеточное, n = 14, и гуморальное, n = 4).

На рис. 1 представлен сравнительный анализ концентрации галектина-3 спустя год после трансплантации у реципиентов сердца, перенесших кризы острого отторжения трансплантата и без таковых.

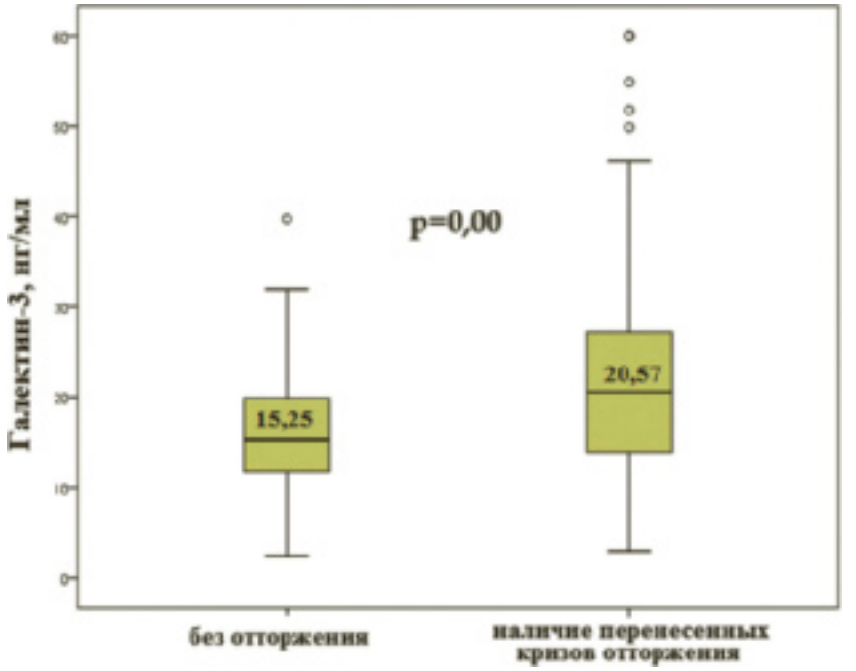


Рис. 1. **Сравнительный анализ концентрации галектина-3 спустя год после трансплантации у реципиентов сердца, перенесших кризы острого отторжения трансплантата и без таковых**

Уровень галектина-3 спустя год после трансплантации у реципиентов сердца, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, составил 20,57 [13,92; 27,24] нг/мл и был достоверно выше, чем у реципиентов без таковых 15,25 [12,06; 19,47] нг/мл, p = 0,00.

На рис. 2 показана корреляционная связь между концентрацией галектина-3 и количеством перенесенных кризов острого отторжения спустя год после трансплантации сердца.

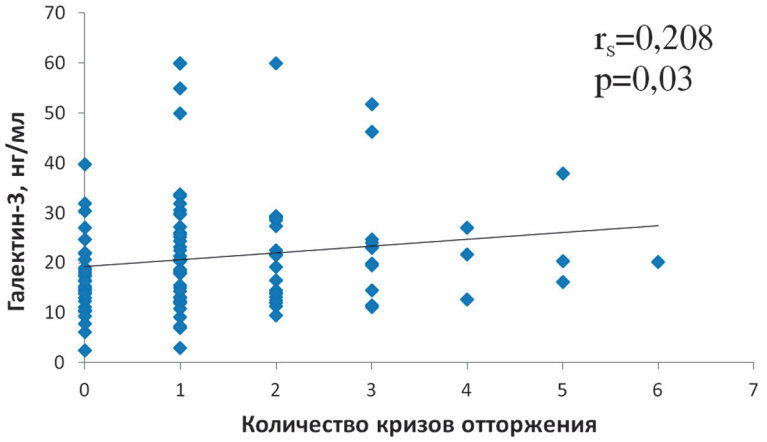


Рис. 2. **Корреляция между концентрацией галектина-3 и количеством кризов острого отторжения спустя год после трансплантации сердца**

Имеет место прямая корреляционная зависимость между числом перенесенных кризов острого отторжения трансплантированного сердца и уровнем галектина-3 (r_s = 0,208, p = 0,03).

Связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов с наличием гистологических признаков фиброза трансплантированного сердца

Исследованы 583 эндомиокардиальных биоптата от 124 пациентов (от одного пациента: от 3 до 20; в среднем 5 ± 2 ЭМБ) в различные сроки после трансплантации сердца. При гистологическом исследовании ЭМБ с помощью качественного метода визуализации проводилась оценка наличия и характера фиброза как проявления патологических изменений в миокарде трансплантата (рис. 3).

На рис. 3, а представлен пример гистологического препарата эндомиокардиальной биопсии с отсутствием фибротических изменений в трансплантированном сердце. На рис. 3, б представлен пример эндомиокардиального биоптата с диффузным фиброзом, который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и не сопровожда-

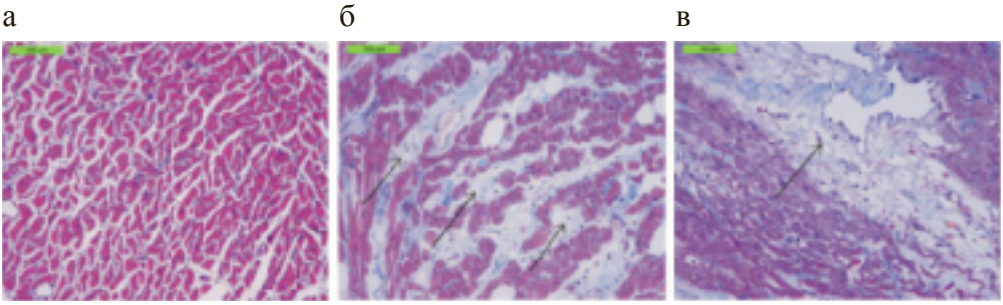


Рис. 3. **Варианты фибротических изменений, выявленных при гистологическом исследовании эндомиокардиальных биоптатов: а – очаговая белковая дистрофия кардиомиоцитов, очаговый умеренный отек интерстиция, фиброз отсутствует; б – диффузная умеренная белковая дистрофия кардиомиоцитов, диффузный фиброз; в – белковая дистрофия кардиомиоцитов, очаговый фиброз. Окраска по Массону, ×200**

ется существенной потерей функционирующих клеток. На рис. 3, в, представлен пример эндомиокардиального биоптата с очаговым фиброзом, при котором происходит замещение погибших кардиомиоцитов с формированием соединительной ткани. В ходе нашего исследования в эндомиокардиальных биоптатах встречались признаки сочетанной формы – диффузно-очаговой, которая является наиболее тяжелой формой фиброза.

На рис. 4 представлена доля реципиентов, в биоптатах которых в ранние и отдаленные сроки после трансплантации выявлены гистологические признаки фиброза миокарда трансплантата.

Рис. 4. **Доля реципиентов (%), в биоптатах которых в ранние и отдаленные сроки после трансплантации выявлены гистологические признаки фиброза миокарда трансплантата**

К концу первого месяца после трансплантации у 58 (46%) из 124 включенных в исследование реципиентов сердца были выявлены патологические изменения в миокарде – фиброз трансплантата. Спустя год после ТС по результатам ЭМБ у 74 (60%) верифицирован фиброз миокарда. Спустя 1–5 лет после ТС уже у 95 (77%) реципиентов верифицирован фиброз миокарда трансплантата. Анализ показал увеличение доли реципиентов, в биоптатах которых выявлены гистологические признаки фиброза миокарда трансплантата с течением времени после трансплантации сердца.

На рис. 5 представлена встречаемость фиброза миокарда по виду у реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после ТС.

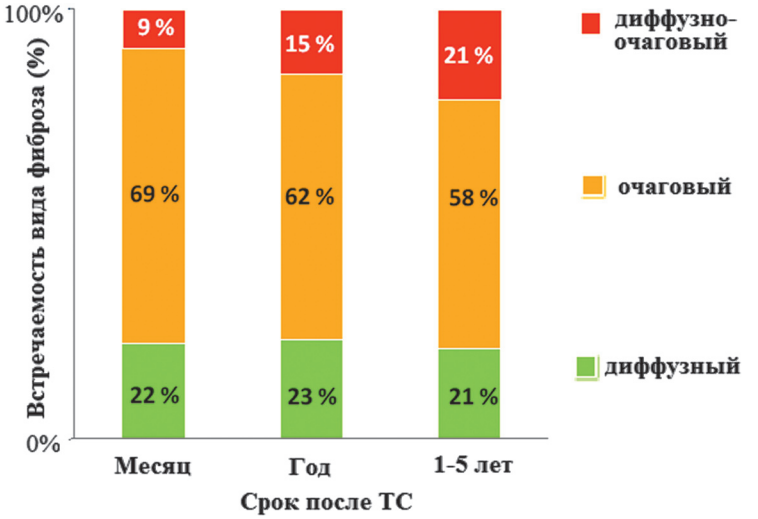


Рис. 5. **Встречаемость фиброза по виду у реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации**

К концу первого месяца после трансплантации из 58 реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата у 13 (22%) верифицирован диффузный фиброз, у 40 (69%) – очаговый и у 5 (9%) – диффузно-очаговый фиброз. Спустя год после трансплантации из 74 реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата у 17 (23%) верифицирован диффузный фиброз, у 46 (62%) – очаговый и у 11 (15%) – диффузно-очаговый фиброз. Спустя 1–5 лет после ТС из 95 реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата у 20 (21%) верифицирован диффузный фиброз, у 55 (58%) – очаговый и у 20 (21%) – диффузно-очаговый фиброз. Анализ показал увеличение доли реципиентов сердца с наиболее тяжелой, диффузно-очаговой, формой фиброза с течением времени после трансплантации.

В ранние сроки после трансплантации фиброз миокарда трансплантата среди пациентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата

та, обнаружен у 31 (41%) из 75 реципиентов. Спустя год после трансплантации фиброз миокарда трансплантата среди реципиентов, перенесших кризы острого отторжения, верифицирован у 51 (57%) из 89 реципиентов: таким образом, доля реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата возросла на 39% в сравнении с ранним посттрансплантационным периодом (месяц). Спустя 1–5 лет после трансплантации фиброз миокарда трансплантата среди реципиентов, перенесших кризы острого отторжения, верифицирован у 71 (77%) из 92 реципиентов – доля реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата возросла еще на 35% в сравнении с первым годом после ТС.

В ранние сроки после трансплантации у пациентов, не перенесших кризы острого отторжения, фиброз миокарда трансплантата был выявлен у 27 (55%) из 49 реципиентов. Спустя год после трансплантации фиброз миокарда трансплантата среди реципиентов, не перенесших кризы острого отторжения, верифицирован у 23 (65%) из 35 реципиентов; т. е. доля реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата возросла на 18% в сравнении с ранним посттрансплантационным периодом. Спустя 1–5 лет после трансплантации фиброз миокарда трансплантата верифицирован у 24 (75%) из 32 реципиентов – доля реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата возросла еще на 15% в сравнении с первым годом после ТС.

Сравнительный анализ частоты выявления и характера гистологических признаков фиброза миокарда у реципиентов, перенесших и не перенесших кризы острого отторжения трансплантата, показал увеличение доли реципиентов с гистологическими признаками фиброза в обеих группах с течением времени после трансплантации. Однако в отдаленные сроки после трансплантации в разной степени возрастает число реципиентов сердца с верифицированным при ЭМБ фиброзом миокарда трансплантата: у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения – на 88%, у реципиентов без кризов отторжения – на 37%, в сравнении с ранним посттрансплантационным периодом.

Также замечено, что спустя 1–5 лет после трансплантации у реципиентов, перенесших кризы гуморального отторжения, фиброз миокарда трансплантата выявляется чаще (в 92% случаев), чем у реципиентов, перенесших кризы острого клеточного отторжения (в 75% случаев).

Однако сами по себе данные о числе перенесенных кризов острого клеточного и/или гуморального отторжения не имеют диагностической значимости для выявления риска фиброза миокарда в силу их низкой чувствительности.

В связи с этим нами был проведен анализ галектина-3 у реципиентов с фибротическими изменениями миокарда трансплантата, в том числе у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения.

При исследовании концентрации галектина-3, выявлено, что повышенное содержание биомаркера в плазме крови в отдаленные сроки после трансплантации имеет место у реципиентов с наличием фибротических изменений трансплантированного сердца, выявленных на основании ЭМБ. Сравнительный анализ уровней галектина-3 в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца у реципиентов с наличием фиброза миокарда трансплантата и без такового представлен на рис. 6.

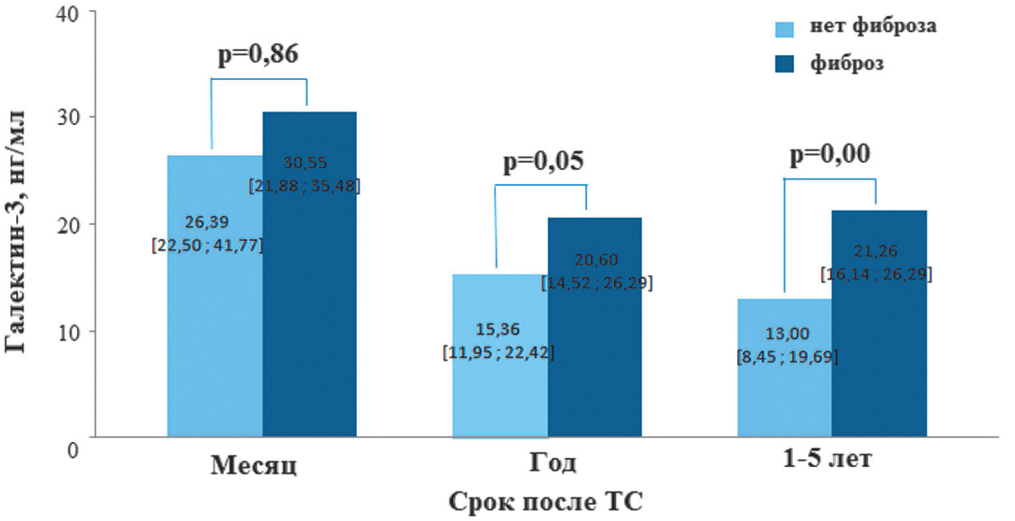


Рис. 6. **Сравнительный анализ медианы концентраций галектина-3 в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца у реципиентов с наличием фиброза миокарда и без такового**

При исследовании медианы концентраций галектина-3 в отдаленные сроки после трансплантации сердца были выявлены достоверные различия у пациентов с наличием фиброза в миокарде трансплантата и без такового. Повышенное содержание галектина-3 свидетельствует о наличии фибротических изменений, верифицированных по результатам ЭМБ. У реципиентов сердца при отсутствии фиброза миокарда трансплантата прослеживается тенденция к снижению концентрации галектина-3 в плазме крови с течением времени после трансплантации до уровня, характерного для здоровых лиц. Медианы концентраций галектина-3 у здоровых лиц 11,08 [7,71; 14,47] нг/мл и у реципиентов спустя 1–5 лет после ТС при отсутствии фиброза миокарда трансплантата 13,00 [8,45; 19,69] нг/мл не различались ($p = 0,29$).

Сравнительный анализ медианы концентраций галектина-3 спустя 1–5 лет после ТС у реципиентов с разными видами фиброза миокарда и без такового представлен на рис. 7.

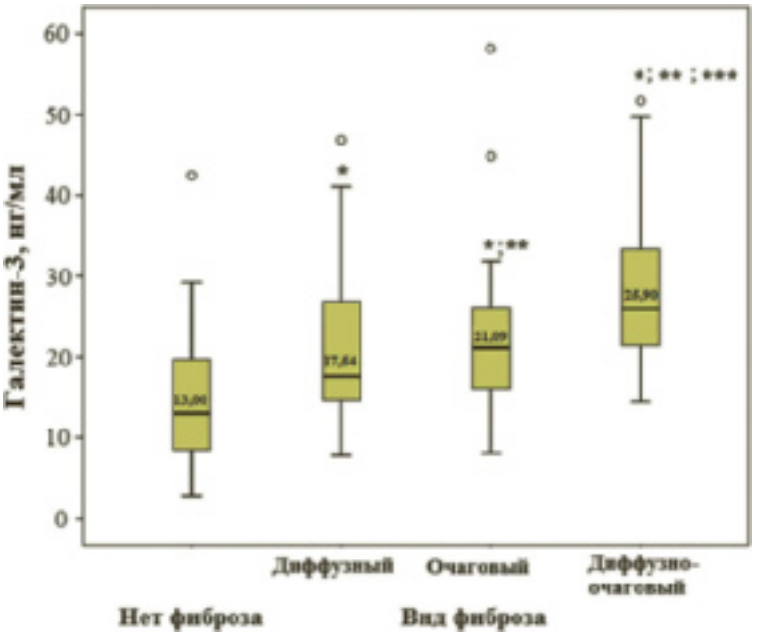


Рис. 7. **Сравнительный анализ медианы концентраций галектина-3 спустя 1–5 лет после трансплантации сердца у реципиентов с разными видами фиброза миокарда и без такового;**
*** – p < 0,05 в сравнении с отсутствием фиброза;**
**** – p < 0,05 в сравнении с диффузным фиброзом;**
***** – p < 0,05 в сравнении с очаговым фиброзом**

Спустя 1–5 лет после ТС высокие концентрации галектина-3 связаны с видом фиброза миокарда: более высокие значения у реципиентов сердца с диффузно-очаговым фиброзом (n = 15; 25,90 [21,43; 33,30] нг/мл). У реципиентов с диффузным фиброзом (n = 18; 17,54 [14,85; 26,81] нг/мл), как и у реципиентов с очаговым фиброзом (n = 50; 21,09 [16,29; 25,97] нг/мл) уровень галектина-3 был достоверно выше в сравнении с пациентами без фиброза миокарда (13,00 [8,45; 19,69] нг/мл), p = 0,01 и p = 0,00 соответственно.

Анализ диагностической значимости галектина-3 у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации

Обнаруженные в ходе настоящего исследования различия концентрации галектина-3 у пациентов с наличием или отсутствием фибротических изменений в миокарде трансплантата по результатам ЭМБ имели место в отдаленном периоде после трансплантации сердца, но не в раннем. В связи с этим проведена оценка диагностической значимости галектина-3 в

отношении фиброза миокарда в отдаленные сроки после трансплантации.

Пороговое значение галектина-3, значимое для диагностики фиброза миокарда трансплантата, спустя год после трансплантации составило 18,2 нг/мл, спустя 1–5 лет – 16,9 нг/мл (рис. 8).

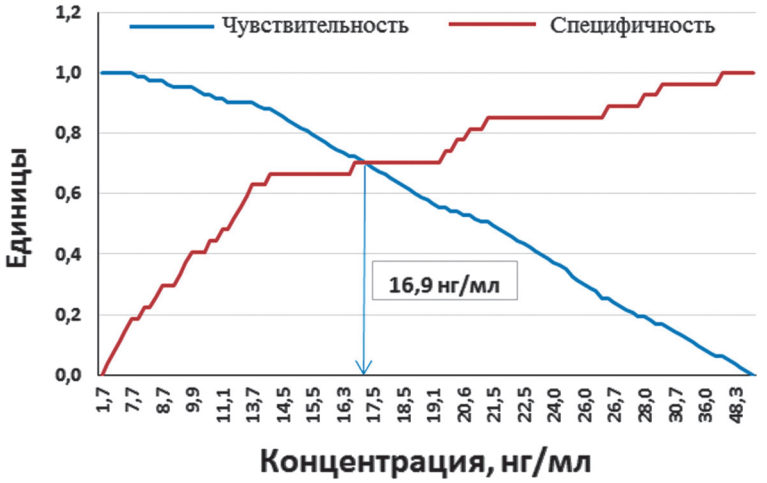


Рис. 8. **Определение диагностически значимого порогового значения уровня галектина-3 спустя 1–5 лет после трансплантации в отношении фиброза миокарда трансплантата**

Данные расчета относительного риска фиброза миокарда у реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации при концентрации галектина-3, превышающей рассчитанное пороговое значение; 95%-ного доверительного интервала, а также значений чувствительности и специфичности теста на галектин-3, представлены в табл. 2.

Границы доверительного интервала включали единицу, следовательно, влияние концентрации галектина-3 на риск развития фиброза миокарда трансплантата у реципиентов спустя год после трансплантации не было статистически значимым.

При уровне галектина-3, превышающем найденное пороговое значение, вероятность риска развития фиброза миокарда трансплантата у реципиентов сердца спустя 1–5 лет после трансплантации выше в 1,6 раза (RR = 1,6 ± 0,1 [95% ДИ 1,2–2,0], чувствительность – 71%, специфичность – 70%), чем у реципиентов с уровнем галектина-3 ниже этого порогового значения.

Диагностическая значимость теста в формате настоящего исследования имела место при фиброзе миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата. Данные расче-

Таблица 2

Относительный риск выявления фиброза миокарда в отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов при концентрации галектина-3 выше рассчитанного порогового значения

Срок после ТС	Относительный риск	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %
Год	1,3 ± 0,1	0,9	1,8	59	58
1–5 лет	1,6 ± 0,1	1,2	2,0	71	70

Таблица 3

Относительный риск выявления фиброза миокарда в отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, при концентрации галектина-3, превышающей рассчитанное пороговое значение

Срок после ТС	Относительный риск	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %
Год	1,36 ± 0,2	0,9	2,0	66	54
1–5 лет	1,64 ± 0,1	1,1	2,2	71	75

та относительного риска фиброза миокарда в отдаленные сроки после трансплантации у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, при концентрации галектина-3, превышающей рассчитанное пороговое значение, представлены в табл. 3.

Факт наличия перенесенных кризов острого отторжения трансплантата является значимым в отношении развития фиброза миокарда трансплантата спустя 1–5 лет после трансплантации: при уровне галектина-3, превышающем рассчитанное пороговое значение (≥16,9 нг/мл), вероятность наличия признаков фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, выше в

1,64 раза (RR = 1,64 ± 0,1 [95% ДИ 1,1–2,2], чувствительность – 71%, специфичность – 75%), чем у реципиентов с уровнем галектина-3 ниже этого порогового значения (≤16,9 нг/мл). Уровень галектина-3 имеет диагностическое значение при фиброзе миокарда трансплантата как у реципиентов, перенесших 1–2 криза, так и у реципиентов, перенесших 3 и более криза острого отторжения трансплантата.

Результаты настоящей работы показали, что измерение концентрации галектина-3 в плазме крови реципиентов в различные сроки после трансплантации позволяет с одной стороны, оценивать процесс развития посттрансплантационных осложнений, с другой стороны – являться клинически значимым с точки зрения диагностики фиброза миокарда трансплантата у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантированного сердца.

Выводы

1. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца, медиана концентрации галектина-3 в плазме крови превышает таковую у здоровых лиц ($p = 0,00$) и не зависит от возраста, гендерных различий и этиологии сердечной недостаточности.
2. В раннем посттрансплантационном периоде уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца достоверно выше, но в отдаленные сроки не отличается от такового, определяемого до трансплантации ($p = 0,00$ и $p = 0,25$ соответственно).
3. Концентрация галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца спустя год после трансплантации коррелирует с уровнем биомаркеров, потенциально значимых для диагностики посттрансплантационных осложнений: плацентарного фактора роста (PlGF, $r_s = 0,293$, $p = 0,04$), фактора роста эндотелия сосудов-D (VEGF-D, $r_s = –0,511$, $p = 0,00$) и хемоаттрактантного белка макрофагов (MCP-1, $r_s = –0,285$, $p = 0,05$).
4. Уровень галектина-3 в плазме крови в отдаленные сроки после трансплантации сердца достоверно выше у реципиентов, перенесших острое отторжение трансплантата; имеет место прямая зависимость между числом перенесенных кризов отторжения и уровнем галектина-3 ($r_s = 0,208$; $p = 0,03$ спустя год после трансплантации).
5. В отдаленные сроки после трансплантации возрастает число реципиентов сердца с верифицированным при эндомиокардиальной биопсии фиброзом миокарда: у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения – на 88%, у реципиентов без кризов отторжения – на 37%, в сравнении с ранним посттрансплантационным периодом. У реципиентов, перенесших острое гуморальное отторжение, фиб-

роз миокарда трансплантата выявляется чаще (92% случаев), чем у реципиентов, перенесших острое клеточное отторжение (75%).

6. В отдаленные сроки уровень галектина-3 в плазме крови выше у реципиентов с фиброзом миокарда трансплантата (p = 0,05 спустя год и p = 0,01 спустя 1–5 лет после трансплантации). Спустя год после трансплантации содержание галектина-3 достоверно выше у реципиентов с диффузно-очаговым фиброзом (p = 0,01), чем у реципиентов без такового; спустя 1–5 лет – у реципиентов с диффузно-очаговым (p = 0,00), очаговым (p = 0,00) и диффузным (p = 0,01) фиброзом.
7. Диагностически значимая пороговая концентрация галектина-3 в отношении фиброза миокарда трансплантированного сердца спустя 1–5 лет после трансплантации составляет 16,9 нг/мл. У реципиентов, перенесших кризы острого отторжения, при уровне, превышающем рассчитанное пороговое значение, риск развития фиброза миокарда трансплантата выше (RR = 1,64 ± 0,1 [95% ДИ 1,1–2,2], чувствительность 71%, специфичность 75%), чем у реципиентов с уровнем галектина-3 ниже порогового значения.

Практические рекомендации

Контроль уровня галектина-3 может быть использован для выявления пациентов с наличием фибротических изменений миокарда трансплантированного сердца.

Измерение в плазме венозной крови уровня галектина-3 в отдаленные сроки после трансплантации сердца у реципиентов, перенесших кризы острого отторжения трансплантата, позволяет выявить пациентов с повышенной вероятностью наличия признаков фиброза в миокарде трансплантата.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. ST2 при отторжении трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, **А.А. Улыбышева**, Д.А. Великий, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. XVII. – № 4. – С. 96–100.
2. Является ли дотрансплантационный уровень PDGF-BB предиктором острого клеточного отторжения трансплантированного сердца? / Е.А. Стаханова, А.О. Шевченко, Н.П. Можейко, О.Е. Гичкун, **А.А. Улыбышева**, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII. – С. 50.
3. ST2 у пациентов с сердечной недостаточностью и реципиентов сердца / А.О. Шевченко, **А.А. Улыбышева**, Д.А. Великий, А.В. Ефимова, Е.А. Зубкова, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII. – С. 56.

4. Диагностическое значение тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB и ST2 при отторжении трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, **А.А. Улыбышева**, А.В. Аксенова, Н.П. Можейко, Е.А. Стаханова, В.В. Донцов, Е.А. Никитина, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. XVIII. – № 4. – С. 71–76.
5. Величина концентрации ST2 в плазме крови связана с выраженностью морфологических признаков острого отторжения трансплантированного сердца / О.Е. Гичкун, **А.А. Улыбышева**, А.В. Аксенова, Н.П. Можейко, А.О. Шевченко, Д.А. Великий, Л.В. Макарова, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX. – С. 78–79.
6. Пороговые концентрации PDGF-BB и ST2, диагностически значимые при остром отторжении трансплантированного сердца / А.В. Аксенова, **А.А. Улыбышева,** О.Е. Гичкун, Е.А. Стаханова, Г.А. Олефиренко, А.О. Шевченко, Н.П. Можейко, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX. – С. 80–81.
7. Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации / О.П. Шевченко, А.В. Аксенова, **А.А. Улыбышева**, Н.П. Можейко, Е.А. Никитина, В.И. Орлов, Е.А. Стаханова, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. XIX. – № 2. – С. 27–33.
8. Plasma ST2 before and after heart transplantation / S. Gautier, A. Shevchenko, N. Mozheiko, O. Gichkun, A. Aksenova, **A. Ulybysheva**, V. Orlov, G. Salikhova, O. Shevchenko // Transplant International. – 2017. – Vol. 30. – p. 224.
9. Уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца в отличие от уровня ST2 не коррелирует с результатами исследования эндомиокардиального биоптата / **А.А. Улыбышева**, О.Е. Гичкун, А.В. Аксенова, А.О. Шевченко, Н.П. Можейко, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. – С. 51–52.
10. Галектин-3 у реципиентов сердца / **А.А. Улыбышева**, О.П. Шевченко, О.Е. Гичкун, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № 2. – С. 145–150.
11. Галектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, **А.А. Улыбышева**, О.Е. Гичкун, Н.П. Можейко, Е.А. Стаханова, В.С. Кван, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – № 3. – С. 62–68.
12. Связь уровня галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца с наличием гистологических признаков фиброза миокарда трансплантата / О.П. Шевченко, **А.А. Улыбышева**, Н.П. Можейко, О.Е. Гичкун, Е.А. Стаханова, В.С. Кван, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – С. 51.
13. Уровень галектина-3 в плазме крови реципиентов сердца коррелирует с количеством перенесенных кризов острого отторжения трансплантата / **А.А. Улыбышева**, Н.П. Можейко, О.Е. Гичкун, Е.А. Стаханова, А.О. Шев-

ченко, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. – С. 53.

Список сокращений

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
СН – сердечная недостаточность
ОКО – острое клеточное отторжение
ТС – трансплантация сердца
ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
AMR – гуморальное (антителоопосредованное) отторжение
ISHLT – Международное общество трансплантации сердца и легких (англ., International society for heart and lung transplantation)
MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
NT-proBNP – N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида
NYHA – Нью-Йоркская ассоциации кардиологов (англ., New York Heart Association)
PDGF-BB – фактор роста тромбоцитов
PlGF – плацентарный фактор роста
RR – относительный риск
sCD40L – растворимая форма лиганда CD40
ST2 – стимулирующий фактор роста-2
TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1
VEGF-A – факторы роста эндотелия сосудов-A
VEGF-D – факторы роста эндотелия сосудов-D

IX. ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ В 2019 г.

1. Akselrod, B.A. Clinical guidelines for red blood cell transfusion / B.A. Akselrod, E.N. Balashova, A.E. Boutin et al. // Gematologiya i transfuziologiya. – Vol. 63. – № 4. – P. 372–435. doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
2. Efimov, A.E. 3D scanning probe nanotomography of tissue spheroid fibroblasts interacting with electrospun polyurethane scaffold / A.E. Efimov, O.I. Agapova, L.A. Safonova et al. // Express Polymer Letters. – 2019. – Vol. 13. – № 7. – P. 632–641. doi: 10.3144/expresspolymlett.2019.53.
3. Efremenkova, O. Antimicrobial Properties of the Probiotic Strain Bacillus Subtilis 534 / O. Efremenkova, N. Gabrielyan, I. Malanicheva et al. // International Journal of Medical Microbiology. – 2019. – Vol. 2. – Is. 1, 2. – P. 008. doi: 10.23937/iamm-2017/1710008.
4. Gautier, S. Simultaneous laparoscopic left lateral sectionectomy and nephrectomy in the same living donor: The first case report / S. Gautier, A. Monakhov, I. Miloserdov et al. // American Journal of Transplantation. – 2019. doi: 10.1111/ajt.15318.
5. Itkin, G.P. Haemodynamic evaluation of the new pulsatile-flow generation method *in vitro* / G.P. Itkin, A.S. Bychnev, A.P. Kuleshov et al. // The International Journal of Artificial Organs. – 2019. – October. – P. 1–8. https://doi.org/10.1177/0391398819879939.
6. Kuleshov, A.P. Channel Rotor Calculation for a Centrifugal Blood Pump / A.P. Kuleshov, G.P. Itkin // Biomedical Engineering. – 2019. – Vol. 52. – № 5. – P. 311–315. doi: 10.1007/s10527-019-09837-9.
7. Marakhonov, A. Non-compaction cardiomyopathy is caused by a novel in-frame desmin (DES) deletion mutation within the 1A coiled-coil rod segment leading to a severe filament assembly defect / A. Marakhonov, A. Brodehl, R.P. Myasnikov et al. // Human Mutation. – 2019. – Vol. 40. – № 6. – P. 734–741. doi: 10.1002/humu.23747.
8. Moisenovich, M.M. Effect of Silk Fibroin on Neuroregeneration After Traumatic Brain Injury / M.M. Moisenovich, E.Y. Plotnikov, A.M. Moysenovich et al. // Neurochemical Research. – 2019. – Vol. 44. – Iss. 10. – P. 2261–2272. doi: 10.1007/s11064-018-2691-8.
9. Nemets, E.A. Composite Porous Tubular Biopolymer Matrix of Small Diameter / E.A. Nemets, V.Y. Belov, T.S. Ilina et al. // Inorganic Materials: Applied Research. – 2019. – Vol. 10. – № 2. – P. 365–372. doi: 10.1134/S207511331902031X.
10. Nemets, E.A. Methods for Regulation of Physicochemical and Biological Properties of the Surface of Poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) Film Specimens / E.A. Nemets, V.A. Surguchenkova, A.P. Pankina et al. // Inorganic Materials: Applied Research. – 2019. – Vol. 10. – No. 3. – P. 628–633.
11. Nifontova, G. Bioimaging Tools Based on Polyelectrolyte Microcapsules Encoded with Fluorescent Semiconductor Nanoparticles: Design and Characteriza-

tion of the Fluorescent Properties / G. Nifontova, A. Efimov, O. Agapova et al. // Nanoscale Research Letters. – 2019. – Vol. 14. – № 29. doi: 10.1186/s11671-019-2859-4.

12. Poptsov, V. Five years' experience with a peripheral veno-arterial ECMO for mechanical bridge to heart transplantation / V. Poptsov, E. Spirina, A. Dogonasheva, E. Zolotova // Journal of Thoracic Disease (Mechanical Circulatory Support for Heart and Lung Failure). – 2019. – Vol. 11. – № 6. – P. S889-S901. doi: 10.21037/jtd.2019.02.55.
13. Sevastianov, V.I. Application of Supercritical Fluids for Complete Decellularization of Porcine Cartilage / V.I. Sevastianov, E.A. Nemets, A.E. Lazhko et al. // Journal of Physics: Conference Series. – 2019. – Vol. 1347. – Iss. 1. – P. 1–6. doi: 10.1088/1742-6596/1347/1/012081.
14. Sobenin, I.A. Heteroplasmic Variants of Mitochondrial DNA in Atherosclerotic Lesions of Human Aortic Intima / I.A. Sobenin, A.V. Zhelankin, Z.B. Khasanova et al. // Biomolecules. – 2019. – Vol. 9. – № 455. – P. 1–15. doi: 10.3390/biom9090455.
15. Tschuor, C. Allocation of liver grafts worldwide – Is there a best system? / C. Tschuor, A. Ferrarese, C. Kuemmerli et al. // Journal of Hepatology. – 2019. – Vol. 71. – № 7. – P. 707–718. doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.025.
16. Monakhov, A. Laparoscopic hepatectomy in living liver donors for transplantation in children: From implementation to routine use / A. Monakhov, S. Gautier, O. Tsiroulnikova et al. // Transplantation. – 2019. – Vol. 103. – Iss. 11. – P. S82-S82. doi:10.1097/01.tp.0000612032.55662.25.
17. Shevchenko, A. RAAS inhibition improves event-free survival in cardiac transplant recipients: results of the prospective cohort study / A. Shevchenko, S. Gautier, O. Shevchenko et al. // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, S1. – P. 3916–3916, P6313.
18. Gautier, S. Interventional radiological treatment of complications after pediatric liver transplantation / S. Gautier, M. Voskanov, A. Monakhov et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 173–174, BOS073.
19. Gautier, S. Combined liver-kidney transplantation in children: single center experience / S. Gautier, M. Voskanov, A. Monakhov et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 175–175, BOS079.
20. Pashkova, I. The experience of more than 100 ABO-incompatible living donor liver transplantation in children / I. Pashkova, A. Monakhov, M. Voskanov et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 219–219, BOS281.
21. Kulikova, V. Efficiency of plasma exchange in patients with immune mediated dilated cardiomyopathy and arrhythmias / V. Kulikova, A.V. Nedostup, O.V. Blagova et al. // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21. – № SI. – P. 279.
22. Starostina, A. Posttransplant tuberculosis prediction using artificial neural network / A. Starostina, E. Parabina, U. Maslikova et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 413, LBP035.

23. Parabina, E. Finding place of azatioprin in modern immunosupressive strategy / E. Parabina, A. Mironov, B. Kharitonov et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 431, LBP109.
24. Dymkov, I. Nephrectomy polycystic kidney disease patients with end-stage chronic kidney disease / I. Dymkov, D. Perlin, I. Alexandrov, S. Bizhiev // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 332, PO067.
25. Sushkov, A. The influence of long-distance (up to 3,500 km) liver transportation on cold ischemia time, initial graft function and transplant outcomes / A. Sushkov, K. Gubarev, V. Rudakov et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 356, PO177.
26. Malinovskaya, Y. The incidence and aetiological structure of late liver allograft dysfunction / Y. Malinovskaya, K. Kokina, A. Sidorenko et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 366, PO233.
27. Semenova, E. De novo human immunodeficiency virus in a renal transplant recipient: a case report / E. Semenova, P. Vladimirov, A. Vinokurov // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 392–393, PO344.
28. Semenova, E. Treatment of renal graft recipients with tumors of different localization (a singlecenter experience) / E. Semenova, P. Vladimirov, A. Vinokurov // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 284, MP027.
29. Miloserdov, I. Preliminary results of laparoscopic surgery in treatment of ureteral stricture after kidney transplantatation / I. Miloserdov, R. Biktimirov, D. Saidulaev et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 150, FG089.
30. Sushkov, A. Associations between graft interstitial glucose metabolism and immediate outcomes of the liver transplantation / A. Sushkov, V. Rudakov, K. Gubarev et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 164–165, BOS027.
31. Kotenko, O. Liver blood flow after right lobe living donor liver transplantation with middle hepatic vein / O. Kotenko, A. Minich, M. Grygorian et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 172, BOS065.
32. Malinovskaya, Y. Successful antiviral treatment decreases the proportion of hcv-infected liver transplant candidates in the waiting list / Y. Malinovskaya, K. Kokina, Y. Moysyuk // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 195–196, BOS176.
33. Reznik, O. Comprehensive study of an attitude of medical students towards organ donation in russia: first results / O. Reznik, S. Shevchenko, A. Skvortsov, A. Reznik // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 196, BOS177.
34. Zulkarnaev, A. Historical peak pra, current pra and results of kidney transplantation / A. Zulkarnaev, A. Vatazin, V. Stepanov // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 235, BOS359.
35. Skvortsov, A. “Out of hospital” donors with sudden cardiac arrest: first russian’s experience / A. Skvortsov, V. Teplov, S. Komedev et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 244, BOS406.
36. Koloskova, N. Case report conversion to certican recipient after heart retransplantation, a personalized approach of immunosuppressive therapy / N. Koloskova,

E. Nikitina, V. Poptsov et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 33, OS096.

37. Simonenko, M. Outcomes of everolimus after heart transplantation / M. Simonenko, P. Fedotov, Y. Sazonova et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 34, OS099.
38. Shevchenko, A. Spironolactone improves event-free survival in heart transplant recipients: single centre prospective study / A. Shevchenko, V. Kwan, J. Kachanova et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 35, OS103.
39. Simonenko, M. Outcomes of ecmo implantation after heart transplantation / M. Simonenko, P. Fedotov, Y. Sazonova et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 54, OS172.
40. Simonenko, M. Outcomes of mechanical circulatory support implantation in heart transplantation waiting list / M. Simonenko, P. Fedotov, Y. Sazonova et al. // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 55, OS175.
41. Zulkarnaev, A. Why prognostic factors for cardiovascular comlications in patiens in waiting list for kidney transplantation have a low clinical benefit: statistical and clinical tricks / A. Zulkarnaev, A. Vatazin, V. Stepanov // Transplant International. – 2019. – Vol. 32, SI. – P. 70, OS232.

Трансплантология: итоги и перспективы

Том XI

2019 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 8.09.20. Формат бумаги 70×100 $^{1}/_{16}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. листов 30. Тираж 1000 экз.

Заказ № СП-2118-20

Отпечатано в ООО «Тверской Печатный Двор».
170100, г. Тверь, ул. Московская, д. 82

9 785947 899504